SYNTHESE VON HETEROAROMATISCHEN STEROIDVERBINDUNGEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Hans Pech
aus Reutlingen

1974

74 342

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0004

SYNTHESE VON HETEROAROMATISCHEN STEROIDVERBINDUNGEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Hans Pech
aus Reutlingen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1974

Dekan : Prof.Dr.E.Bayer
1. Berichterstatter: Prof.Dr.E.Breitmaier
2. Berichterstatter: Prof.Dr.E.Bayer

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1972 bis März 1974 unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. E. Breitmaier

im Physiologisch-Chemischen Institut und im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Für seine Ratschläge und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. E. Breitmaier sehr herzlich.
Herrn Prof. Dr. E. Bayer danke ich für die bereitwillige Überlassung von Institutseinrichtungen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B)	BEARBEITUNG	3
1.	Gang der Bearbeitung	3
2.	Synthese von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkenopyridinen	5
2.1.	^{13}C-NMR-Spektren	6
2.2.	^{1}H-NMR-Spektren	10
2.3.	IR-Spektren	11
2.4.	Massenspektren	11
3.	Synthese von 2-Methyl-3-cyano-5,6-[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)] pyridin	12
3.1.	^{13}C-NMR-Spektrum	13
3.2.	^{1}H-NMR-Spektrum	18
3.3.	IR-Spektrum	19
4.	Synthese von 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)] pyrido[2,3-d]-1,2,3,4-tedrahydropyrimidinen	20
4.1.	^{13}C-NMR-Spektren	22
4.2	^{1}H-NMR-Spektren	29
4.3.	IR-Spekren	30
4.4.	Fluoreszenzspektrum	30
5.	Synthese von 5,6[2,3-(17ß-Acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo-[3,4-b] pyridinen	31
5.1.	^{13}C-NMR-Spektren	32
5.2.	^{1}H-NMR-Spektren	39
5.3.	IR-Spektren	42
6.	Synthese von 5,6[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinen	43
6.1.	^{13}C-NMR-Spektren	45

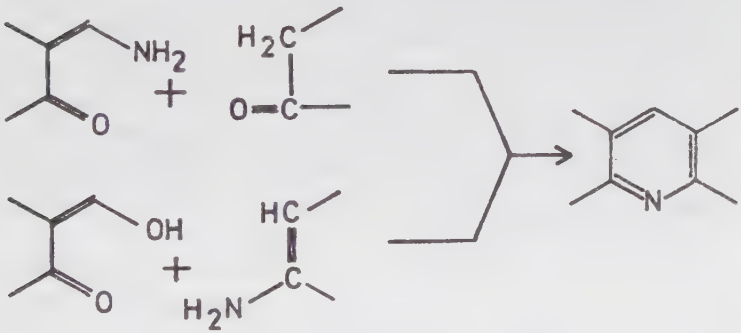
Seite

6.2. ^{1}H-NMR-Spektren 52
6.3. IR-Spektren 54
7. Synthese von 2-Amino-5,6-cycloalkenopyrimidinen 54
7.1. ^{13}C-NMR-Spektren 55
7.2. ^{1}H-NMR-Spektren 57
8. Synthese von N-Bismethylencyclohexan-2-on 59
8.1. ^{13}C-NMR-Spektrum 60
8.2. ^{1}H-NMR-Spektrum 61
8.3. IR-Spektrum 63
8.4. Massenspektrum 63
9. Zur Tautomerie von 2-Hydroxymethylencycloalkanonen 64

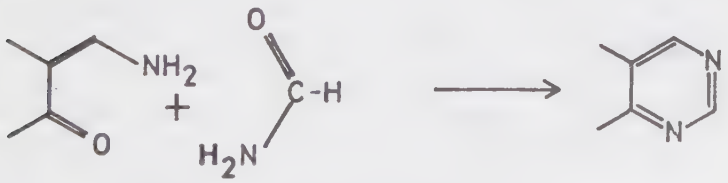
C) BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 71
D) LITERATURVERZEICHNIS 86
E) ZUSAMMENFASSUNG 91

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

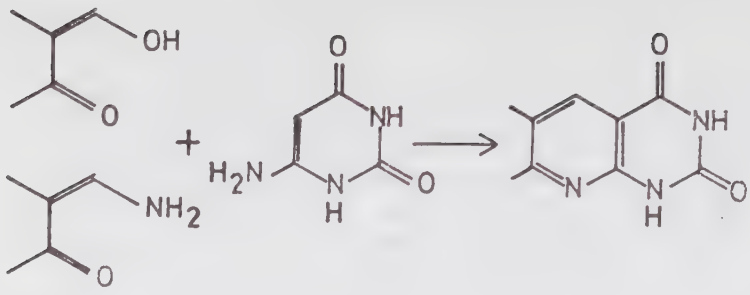
Eine beliebte Methode, um zu Pyridinderivaten zu gelangen, ist die Verknüpfung der Bruchstücke C-2 und C-3, da es hier einfach ist, reaktive Stellen zu erzeugen [1-3]. Zwei Wege dieser Art sind die Umsetzung von ß-Enaminocarbonylverbindungen mit α-CH_2-aciden Carbonylverbindungen [4-7] und die Umsetzung von ß-Dicarbonylverbindungen mit α-CH-aciden Enaminen [8-11].



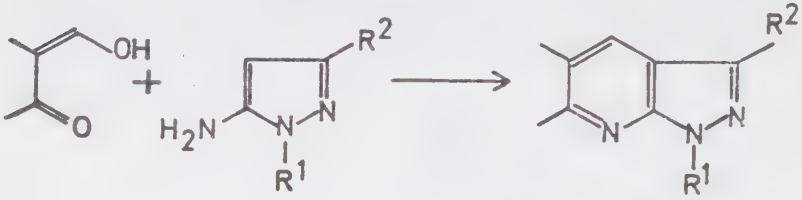
Eine Möglichkeit zur Darstellung von Pyrimidinen ist die Reaktion von ß-Enaminocarbonylverbindungen mit Formamid [12].



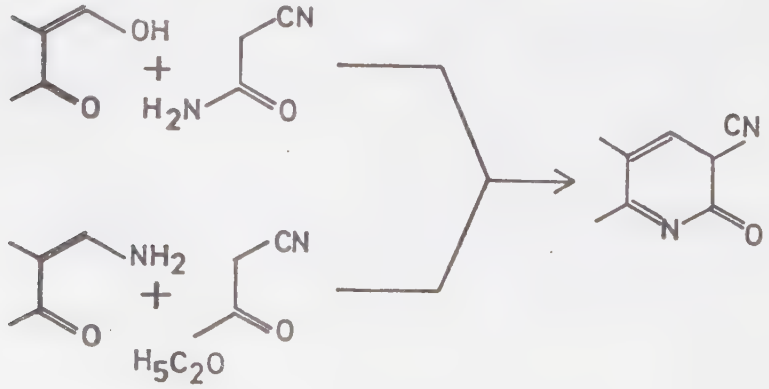
ß-Hydroxy- oder ß-Aminomethylencarbonylverbindungen reagieren mit 4-Aminouracilen zu Pyrido[2,3-d]pyrimidinen [13-17].



Pyrazolo[3,4-b]pyridine entstehen, wenn man 5-Aminopyrazole mit ß-Dicarbonylverbindungen reagieren läßt [18].



Identische Pyridone ergeben sich bei der Reaktion von ß-Dicarbonylverbindungen mit Cyanacetamid und von ß-Enaminocarbonylverbindungen mit Cyanessigsäureäthylester [19-24].



In dieser Arbeit soll die Möglichkeit zur Ankondensation von Heterocyclen an Steroide nach den vorangegangenen Synthesewegen untersucht werden.

B BEARBEITUNG

1. Gang der Bearbeitung

Die Darstellung der Pyridosteroide nach Reaktionsweg 1 scheiterte. Bei den verwendeten Temperaturen trat keine Cyclokondensation zu Pyridinderivaten ein. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich nur ein Dimerisationsprodukt des Hydroxymethylen-ausgangssteroids erhalten. Bei höheren Reaktionstemperaturen zersetzten sich in starkem Maße die Reaktanten. Um die Bedingungen für den Reaktionsweg 2 kennenzulernen, wurden zunächst einige 2-Methyl-3-cyano- oder 3-carbäthoxy-5,6-cycloalkeno-pyridine dargestellt und für die gesuchte Pyridosteroidsynthese modifiziert. Bei den möglichen Reaktionsbedingungen war nur die Umsetzung von 16-Hydroxymethlen-epi-androsteron mit Aminocrotonsäurenitril erfolgreich. Aminocrotonsäureäthylester ist nicht genügend reaktiv, um an einen 5-Ring, wie es bei 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron der Fall ist, cyclokondensieren zu können. Die gleichen Umsetzungen mit 2-Hydroxymethylentestosteron scheiterten. Die Doppelbindung im Steroid zwischen C-4 und C-5 reagiert sehr empfindlich gegen Temperaturerhöhungen und alkalische Reagentien. Auch dürften die 1,3-Dicarbonyleigenschaft durch die in Konjugation stehende Doppelbindung beeinträchtigt werden.
Erstaunlicherweise stimmten die nach Reaktionsweg 1 und 2 dargestellten 5,6-Cycloalkeno-pyridine in ihrer Struktur überein. Dieses Ergebnis warf ein neues

Licht auf die Struktur und Reaktivität von 2-Hydroxy- und 2-Aminomethylencycloalkanonen [25]. Es wurde eine systematische ^{13}C-NMR-Untersuchung der 2-Hydroxymethylencycloalkanone vorgenommen, die in einer Tieftemperaturmeßreihe des 2-Hydroxymethylencyclohexanons ihren Abschluß fand.

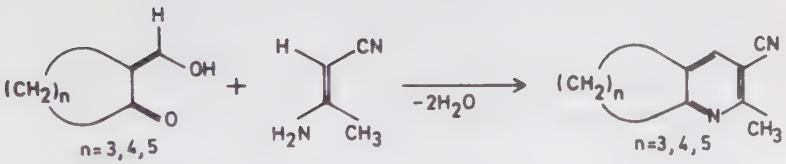
Bei der Umsetzung von 2-Hydroxymethylencyclohexanon mit Aminocrotonsäureäthylester [9] wurde kein Dihydropyridinderivat erhalten, sondern es wurde ein Dimerisationsprodukt von 2-Hydroxymethylencyclohexanon über ein Stickstoffatom gefunden [26,27]. Diese Verbindung ist im alkalischen Bereich mesomeriestabilisiert, was sich durch Bathochromverschiebung nachweisen läßt.

Die Umsetzung von 2-Aminomethylencycloalkanonen mit Guanidin (Reaktion 3) verläuft glatt und mit guten Ausbeuten zu 2-Amino-5,6-cycloalkeno-pyrimidinen. Entsprechende Pyrimidinsteroidverbindungen sind schon bekannt [28-32].

Das zur Pyridondarstellung häufig benutzte C-2 Bruchstück, Cyanacetamid, wurde mit 2-Hydroxymethylencyclohexanon umgesetzt. Um die Struktur sicherzustellen, wurde auch noch die Umsetzung von Cyanessigsäureäthylester mit 2-Aminomethylencyclohexanon vorgenommen. Es wurden identische Produkte gefunden. Das Molekulargewicht war allerdings um 18 Masseneinheiten zu hoch. Ein Versuch, weiter Wasser zu entziehen, scheiterte. In der Literatur wird von derartigen Umsetzungen berichtet, und es werden die verschiedensten Strukturen diskutiert [33]. Der einmalige Versuch der Reaktion von 2-Hydroxymethylentestosteron mit Cyanacetamid lieferte zwar im Massenspektrum einen sehr intensiven Peak bei gewünschten 362 Masseneinheiten, da aber zu viele Nebenprodukte durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden konnten, wurden weitere Versuche nicht durchgeführt [34].

2. Synthese von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkenopyridinen

Läßt man 2-Hydroxymethylencycloalkanone (1a-c) [40,41] mit Aminocrotonsäurenitril (2) reagieren, dann entstehen unter Ringschluß 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkenopyridine (3a-c) [10,11]. Bei den Umsetzungen von 2-Hydroxymethylencyclooctanon und -dodecanon konnten die gewünschten Pyridinderivate nicht dargestellt werden. Auch die Reaktionen mit den Natriumsalzen der Hydroxymethylenverbindungen in Wasser waren erfolglos.

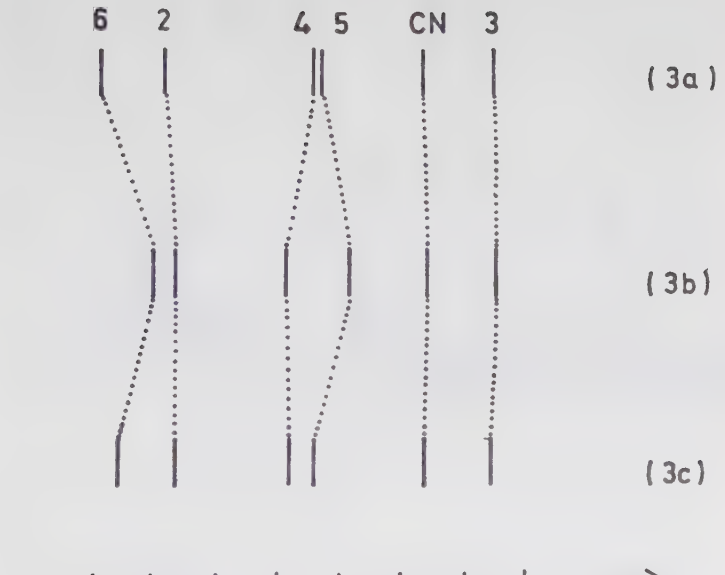


Anhand der Elementaranalysen, Massen-, IR-, UV-, ^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR-Spektren konnte die Struktur sichergestellt werden. Die 5,6-Verknüpfung des Pyridinringes mit den Cycloalkanen wurde mit Hilfe der ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten [42] an C-4 und dessen chemischer Verschiebung festgestellt. In einem Pyridin ist die ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstante eines α-ständigen C-Atoms größer als 170 Hz, die eines γ-ständigen C-Atoms kleiner als 170 Hz. Außerdem beträgt die chemische Verschiebung von C-2 etwa δ= -150 ppm, im Gegensatz zu jener von C-4 mit etwa δ= -130 ppm.

Beobachtet man daher im gekoppelten Spektrum bei ungefähr δ = -130 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von J_{CH}=170 Hz, so kann man eindeutig auf ein 5,6-Cycloalkenopyridin schließen [25].

2.1. ^{13}C-NMR-Spektren

Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der durch ^{1}H-"off-resonance"-Entkopplung zugänglichen Signalmultiplizitäten, durch Messung der ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten und durch Vergleich mit bereits zugeordneten Spektren ähnlicher Verbindungen [8,25].
Die cycloaliphatischen C-Atome des Spektrums erscheinen zwischen δ = -20 und -40 ppm. Auf die Zuordnung dieses Teils wurde verzichtet, da die beobachteten Effekte kein eindeutiges Ergebnis zuließen. Man sollte erwarten, daß die C-Atome, die direkt am Heteroaromaten sitzen, ziemlich genau immer die gleiche Tieffeldverschiebung erfahren sollten und daß diese größer ist als die der restlichen C-Atome. Ein solches Ergebnis wurde nicht beobachtet. Vermutlich spielen konformative Eigenschaften auch eine Rolle. Angegeben werden können allerdings die Kopplungskonstanten der CH_2-Gruppen, die in protonenentkoppelten Aufnahmen als teilweise sich überdeckende Tripletts auftreten. Sie liegen wie zu erwarten in einer Größenordnung von 124 Hz bis 130 Hz.
Die Signale der heteroaromatischen C-Atome liegen zwischen δ = -105 ppm und δ = -170 ppm. C-4 tritt im protonengekoppelten Spektrum als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von J_{CH} = 161-166 Hz auf. Im entkoppelten Spektrum, besonders in der phasenkorrigierten Aufnahme, erscheint es als sehr intensives Signal infolge des Kern-Overhauser-Effektes [45]. C-2 und C-6



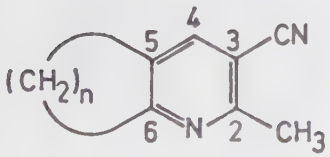


Abb. 1 ^{13}C-NMR-Strichspektren der 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkenopyridine (3a-c)

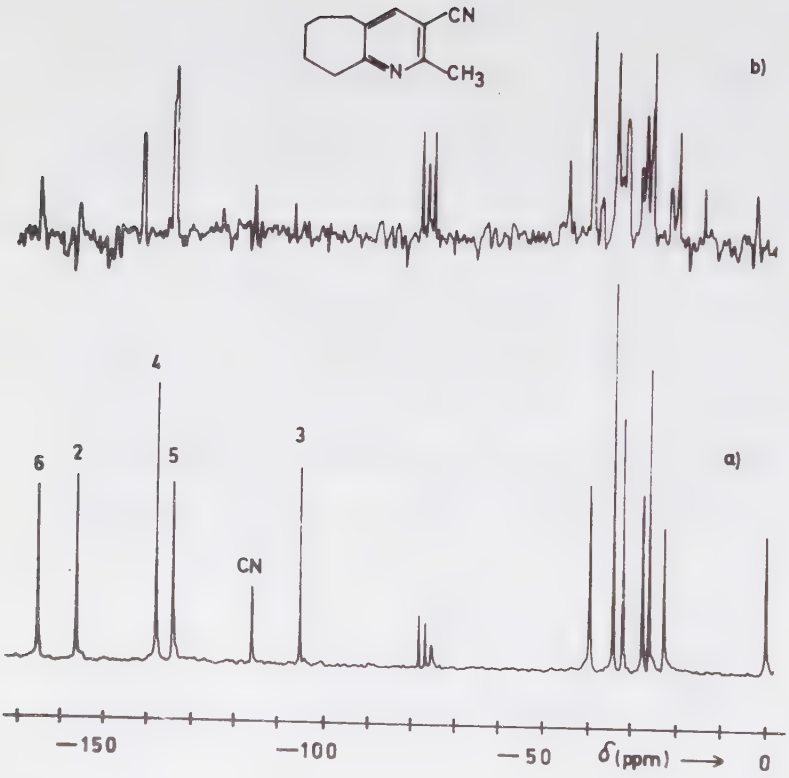


Abb. 2 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclohepteno-pyridin (3c)

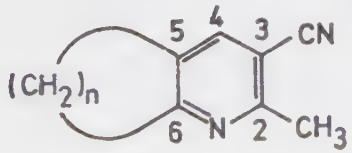
a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

sieht man wegen der Nähe des elektronegativen Stickstoffatoms bei tiefstem Feld. Dagegen erscheinen C-5 und C-3 als ß-ständige C-Atome bei höherem Feld. Die Zuordnung konnte getroffen werden auf Grund folgender bereits bekannter Effekte [6,16]. Ist an ein Pyridin in 5,6-Stellung ein Cycloaliphat ankondensiert, so ändert sich die ^{13}C-chemische Verschiebung der Brücken-C-Atome alternierend. Für Cycloalkenringe mit gerader findet man die ^{13}C-Signale bei höherem, bei ungerader Kohlenstoffzahl dagegen bei tieferem Feld. Mit zunehmender Ringgröße nivellieren sich diese Unterschiede. Das Nitrilkohlenstoffatom erscheint konstant bei δ = -117 ppm, mit einer charakteristisch schwachen Intensität infolge großer Spin-Gitter Relaxationszeit und fehlenden Kern-Overhauser-Effekts. Die CH_3-Gruppe in 2-Stellung findet man im gekoppelten Spektrum als Quartett bei δ = -23 ppm und einer Kopplungskonstanten J_{CH} = 130 Hz. Die Unterscheidung von den cycloaliphatischen C-Atomen ist möglich, da diese als Triplett auftreten.

Tab. 1 ^{13}C-chemische Verschiebungen gegen internes Tetramethylsilan (δ-Werte in -ppm)

C-Atome	(3a)	(3b)	(3c)
C-2	159.70	157.75	157.75
C-3	105.85	105.95	106.05
C-4	135.00	140.15	139.45
C-6	169.95	162.40	167.10
C N	117.70	117.30	117.30
CH_3	22.75	23.10	23.00



2.2. ^{1}H-NMR-Spektren

Das heterocyclische Proton H-4 erscheint im ^{1}H-NMR-Spektrum als Singulett bei δ=7.5 ppm. Die Methylgruppe in 2-Stellung findet man ziemlich konstant δ=2.7 ppm, ebenfalls als Singulett; die cycloaliphatischen Protonen sind Multipletts. Man kann allerdings deutlich zwei Arten von Protonen unterscheiden. Protonen, die an ein C-Atom gebunden sind, das direkt am Heteroaromaten sitzt, findet man bei tieferem Feld und zwar bei δ = 2.7-3 ppm, während weiter vom Ring entfernten Protonen zwischen δ= 1.7-2 ppm auftreten.

Tab. 2 ^{1}H-chemische Verschiebungen in $CDCl_3$ gegen internes Tetramethylsilan (δ-Werte in ppm)

	(3a)	(3b)	(3c)
H-4	7.67	7.40	7.53
CH_3-Gruppe	2.73	2.63	2.67

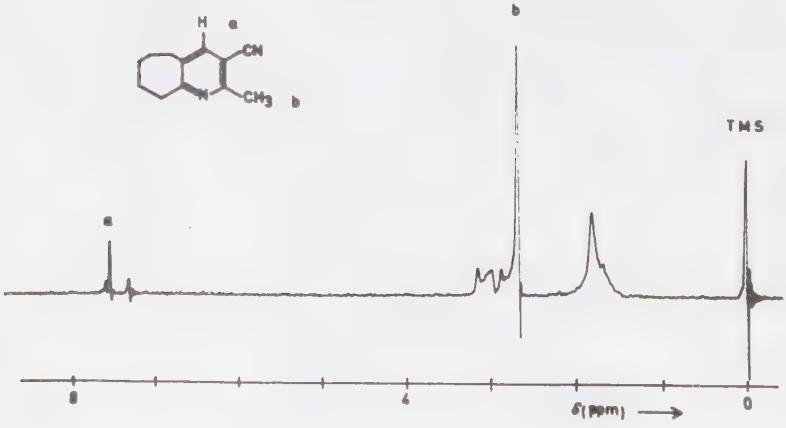
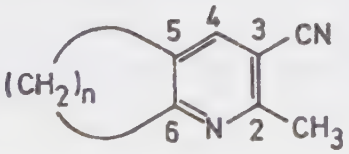


Abb. 3 ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclohepteno-pyridin (3c)

sieht man wegen der Nähe des elektronegativen Stickstoffatoms bei tiefstem Feld. Dagegen erscheinen C-5 und C-3 als ß-ständige C-Atome bei höherem Feld. Die Zuordnung konnte getroffen werden auf Grund folgender bereits bekannter Effekte [6,16]. Ist an ein Pyridin in 5,6-Stellung ein Cycloaliphat ankondensiert, so ändert sich die ^{13}C-chemische Verschiebung der Brücken-C-Atome alternierend. Für Cycloalkenringe mit gerader findet man die ^{13}C-Signale bei höherem, bei ungerader Kohlenstoffzahl dagegen bei tieferem Feld. Mit zunehmender Ringgröße nivellieren sich diese Unterschiede. Das Nitrilkohlenstoffatom erscheint konstant bei δ = -117 ppm, mit einer charakteristisch schwachen Intensität infolge großer Spin-Gitter Relaxationszeit und fehlenden Kern-Overhauser-Effekts. Die CH_3-Gruppe in 2-Stellung findet man im gekoppelten Spektrum als Quartett bei δ = -23 ppm und einer Kopplungskonstanten J_{CH} = 130 Hz. Die Unterscheidung von den cycloaliphatischen C-Atomen ist möglich, da diese als Triplett auftreten.

Tab. 1 ^{13}C-chemische Verschiebungen gegen internes Tetramethylsilan (δ-Werte in -ppm)

C-Atome	(3a)	(3b)	(3c)
C-2	159.70	157.75	157.75
C-3	105.85	105.95	106.05
C-4	135.00	140.15	139.45
C-6	169.95	162.40	167.10
C N	117.70	117.30	117.30
CH_3	22.75	23.10	23.00



2.2. ^{1}H-NMR-Spektren

Das heterocyclische Proton H-4 erscheint im ^{1}H-NMR-Spektrum als Singulett bei δ=7.5 ppm. Die Methylgruppe in 2-Stellung findet man ziemlich konstant δ=2.7 ppm, ebenfalls als Singulett; die cycloaliphatischen Protonen sind Multipletts. Man kann allerdings deutlich zwei Arten von Protonen unterscheiden. Protonen, die an ein C-Atom gebunden sind, das direkt am Heteroaromaten sitzt, findet man bei tieferem Feld und zwar bei δ = 2.7-3 ppm, während weiter vom Ring entfernten Protonen zwischen δ= 1.7-2 ppm auftreten.

Tab. 2 ^{1}H-chemische Verschiebungen in $CDCl_3$ gegen internes Tetramethylsilan (δ-Werte in ppm)

	(3a)	(3b)	(3c)
H-4	7.67	7.40	7.53
CH_3-Gruppe	2.73	2.63	2.67

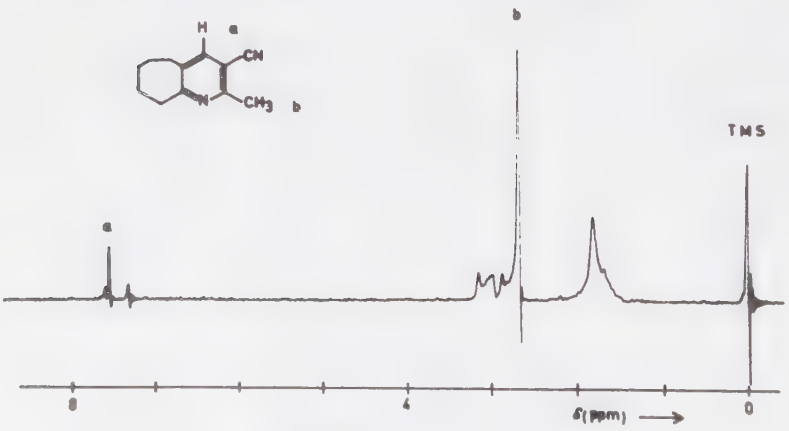


Abb. 3 ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclohepteno-pyridin (3c)

2.3. IR-Spektren [44]

Im IR-Spektrum sieht man deutlich und scharf im Bereich für CN-Dreifachbindungen charakteristischen Schwingungen die Nitrilbande. Man findet bei allen Verbindungen zwei Aromatenabsorptionen und bei den Deformationsschwingungen die "out of plane" Schwingung.

Tab. 3 charakteristische IR-Absorptionen in cm^{-1}

	(3a)	(3b)	(3c)
Nitrilbande	2200	2210	2210
Aromaten-	1590	1590	1590
absorptionen	1540	1550	1550
"out of plane"	935	945	960
Schwingung			

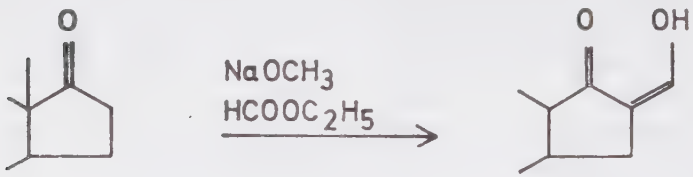
2.4. Massenspektren [46]

Charakteristisch für heteroaromatische Systeme ist ihre hohe Beständigkeit. So findet man in den Massenspektren alle Molekülpeaks mit einer Intensität von 100 %. Die Fragmentierung scheint bei allen drei Verbindungen ähnlich abzulaufen. Es tritt immer das Bruchstück M^+-15 auf, was auf den Austritt der Methylgruppe in 2-Stellung schließen läßt. Weiter ist eine relativ starke Abspaltung von M^+-28 zu erkennen, welche typisch für Alicyclen ist. Mit geringerer Intensität findet man Bruchstücke, die durch Abspaltung größerer alicyclischer Teile entstanden sind. Die Nitrilgruppe scheint sehr fest am Pyridinring zu sitzen, denn eine entsprechende Frakmentierung ist nicht zu finden.

3. Synthese von 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]pyridin

Darstellung von 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron

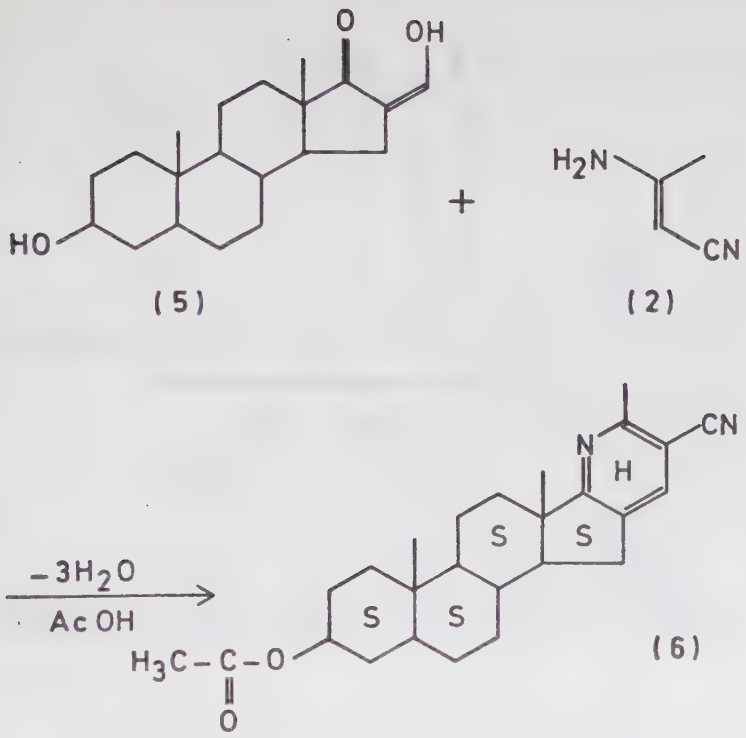
16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5) wird nach bekannter Vorschrift [32,47,48] aus epi-Androsteron (4) und Ameisensäureäthylester durch Claisenkondensation [49] dargestellt.



(4) (5)

Cyclokondensation von Aminocrotonsäurenitril und 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron

Bei der Cyclokondensation von 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5) mit Aminocrotonsäurenitril (2) in siedendem Eisessig entsteht in guter Ausbeute und frei von Nebenprodukten 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]pyridin. Unter den Reaktionsbedingungen findet gleichzeitig eine Acetylierung der Hydroxygruppe an C-3 statt. Die angegebene Struktur (6) stimmt mit der Elementaranalyse, dem Massen-, IR-, UV-, ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektrum überein. Die 5,6-Verknüpfung des Pyridinringes mit dem Steroidgerüst konnte auf Grund der Kopplungskonstanten der ^{13}C-^{1}H-Kopplung an HC-4 (J_{CH}= 166 Hz), sowie dessen chemischer Verschiebung (δ = -136 ppm)getroffen werden [25].



3.1. ^{13}C-NMR-Spektrum

Die Zuordnung des Spektrums erfolgte durch Vergleich; für den heteroaromatischen Teil mit dem 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclopenteno-pyridin (3a), für den Steroidteil mit den Daten von epi-Androsteron (4) [35]. Die Übereinstimmung der gefundenen Werte ist teilweise verblüffend. Nur der Wert für HC-6 erfährt eine nennenswerte Änderung der chemischen Verschiebung von 7 ppm, welche wahrscheinlich dem sterischen Einfluß der Steroidmethylgruppe SC-18 zuzuschreiben ist. HC-4 erscheint im gekoppelten Spektrum wie gewohnt als Dublett von J_{CH}= 166 Hz und deckt sich ebenfalls mit dem bei (3a) gefundenen Wert.

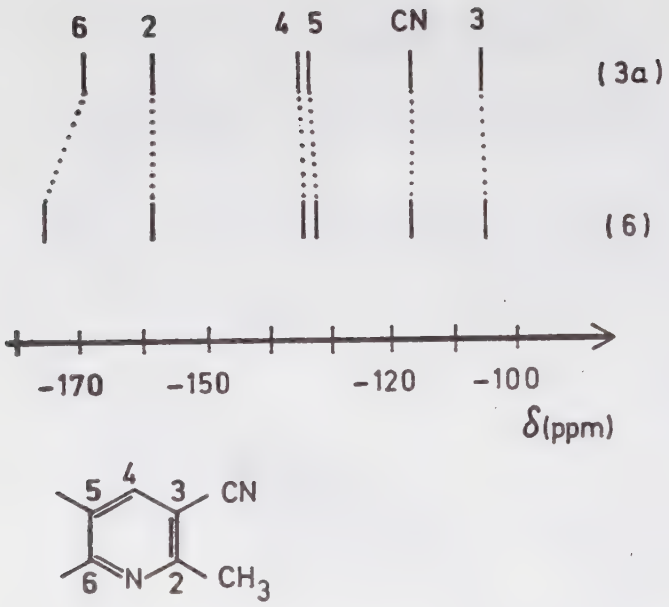


Abb. 4 ^{13}C-Strichspektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclopenteno-pyridin (3a) und dem heteroaromatischen Teil von 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-pyridin (6).

Tab. 4 ^{13}C-chemische Verschiebungen für den heteroaromatischen Teil gegen internes Tetramethylsilan (-δ = ppm)

	HC-2	HC-3	HC-4	HC-5	HC-6	-CN
(3a)	159.70	105.85	135.00	134.45	169.95	117.70
(6)	160.00	105.95	135.60	133.90	177.15	117.90

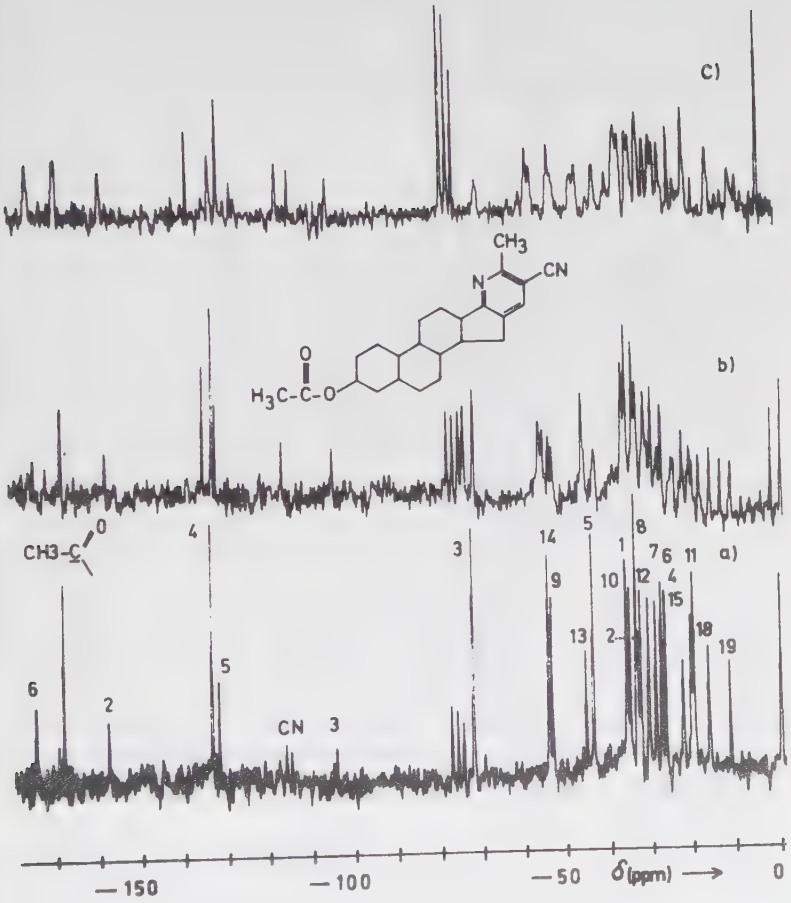


Abb. 5 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-pyridin (6)

a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

c) gekoppelt

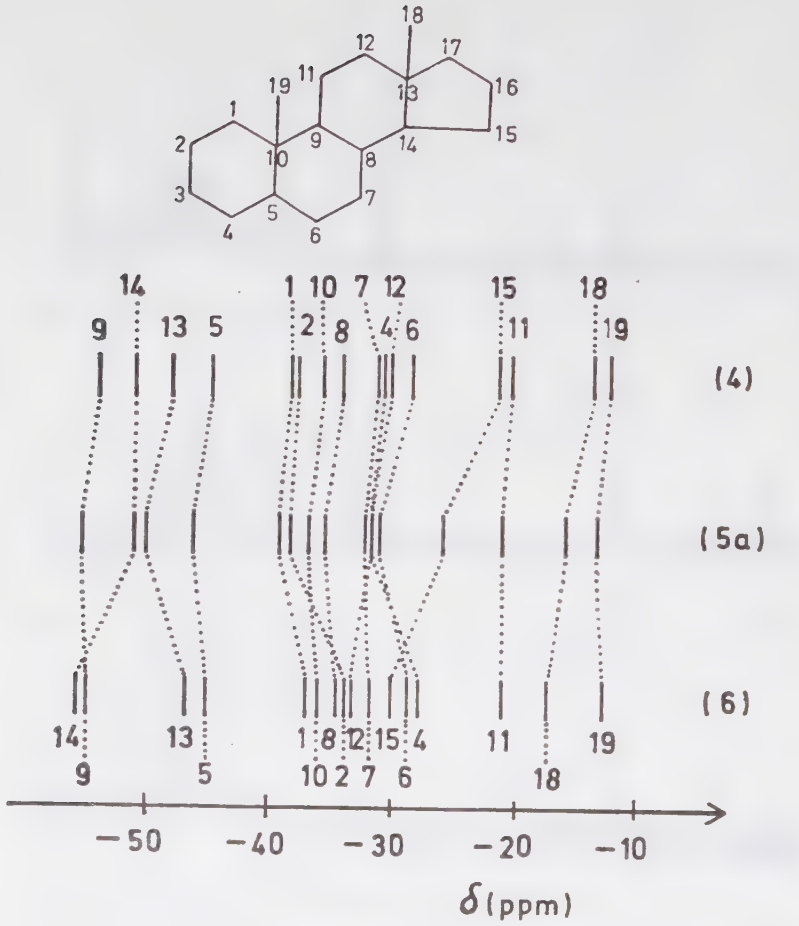
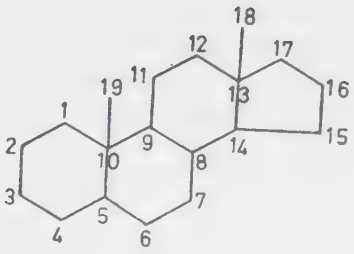


Abb. 6 ^{13}C-NMR-Strichspektrum des Steroidteils von epi-Androsteron (4), 16-Methoxymethylen-epi-androsteron (5a) und 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-pyridin (6).

Tab. 5 ^{13}C-chemische Verschiebungen des Steroidteils gegen internes Tetramethylsilan (- δ = ppm). Epi-androsteron (4), 16-Methoxymethylen-epi-androsteron (5a), 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]pyridin (6)

C-Atom	(4)	(5a)	(6)
1	37.65	39.05	36.70
2	36.70	38.00	34.10
3	70.55	71.85	73.50
4	30.95	32.35	27.50
5	44.55	45.95	44.90
6	28.05	32.05	28.40
7	31.30	32.60	31.50
8	34.65	35.60	34.40
9	54.15	55.70	54.70
10	35.50	36.80	35.80
11	20.20	21.60	20.80
12	30.55	32.35	33.35
13	47.45	49.65	46.50
14	51.15	50.70	55.55
15	21.45	25.90	29.90
16 (HC-5)	37.65	116.40	105.95
17 (HC-6)	217.95	211.90	177.15
18	13.50	15.65	17.35
19	12.00	13.40	12.30
$-O\underline{C}H_3$		62.60	
$=\underline{C}-OCH_3$		155.70	
$\underline{C}H_3-CO-$			21.35
$CH_3-\underline{C}O-$			170.60
CH_3			23.40



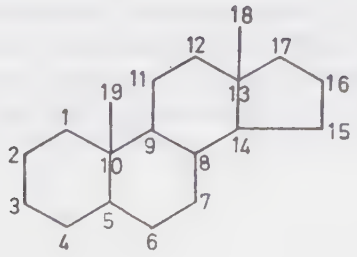
Das Carbonyl-C-Atom der Acetoxygruppe erscheint bei erwarteten - δ = 170.60 ppm (siehe Pyrazolopyridotestosteronverbindungen [38]). Es zeigt eine Fernkopplung mit der benachbarten CH_3-Gruppe von $^2J_{CH}$ = 7 Hz. Der Steroidteil ist ebenfalls leicht durch Vergleich zuzuordnen.
Die Kohlenstoffatome SC-1, 5 bis 11, 13 und 19 verspüren die Änderung, die durch die Ankondensation des Pyridinringes und die Acetylierung der Hydroxygruppe an SC-3 hervorgerufen wird, praktisch nicht. SC-16,17 ändern ihre chemischen Verschiebungen äusserst stark, da sie jetzt zum Pyridinring gehören und somit sp^2-hybridisiert sind. SC-12 und SC-18 erfahren beide eine Tieffeldverschiebung von 3 bzw. 4 ppm durch die Wirkung des Stickstoffatoms des Pyridins. Dieser Effekt durch den Heteroaromaten bewirkt auch die Verschiebung der C-Atome SC-14 und 15 nach tieferem Feld. Die Acetylierung des SC-3 macht sich durch dessen um 3 ppm größere Tieffeldverschiebung bemerkbar. An SC-2 und 4 wirkt sich die Acetylierung durch eine Hochfeldverschiebung um 2 ppm aus. Die Methylgruppe in 2-Stellung des Pyridinringes beobachtet man bei - δ = 23.40 ppm, in gleicher Lage wie bei den vergleichbaren 5,6-Cycloalkenopyridinen (3a-c). Die CH_3-Gruppe der Acetoxygruppe findet man erwartungsgemäß bei -21.35 ppm (siehe Pyrazolopyridotestosteronderivate [38]).

3.2. ^{1}H-NMR-Spektrum

Das heterocyclische Proton an HC-4 erscheint bei 7.65 ppm; die Methylgruppe in 2-Stellung des Pyridins als Singulett bei 2.75 ppm in Analogie zu 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclopentenopyridin (3a).

Tab. 5 ^{13}C-chemische Verschiebungen des Steroidteils gegen internes Tetramethylsilan (- δ = ppm). Epi-androsteron (4), 16-Methoxymethylen-epi-androsteron (5a), 2-Methyl-3-cyano-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]pyridin (6)

C-Atom	(4)	(5a)	(6)
1	37.65	39.05	36.70
2	36.70	38.00	34.10
3	70.55	71.85	73.50
4	30.95	32.35	27.50
5	44.55	45.95	44.90
6	28.05	32.05	28.40
7	31.30	32.60	31.50
8	34.65	35.60	34.40
9	54.15	55.70	54.70
10	35.50	36.80	35.80
11	20.20	21.60	20.80
12	30.55	32.35	33.35
13	47.45	49.65	46.50
14	51.15	50.70	55.55
15	21.45	25.90	29.90
16 (HC-5)	37.65	116.40	105.95
17 (HC-6)	217.95	211.90	177.15
18	13.50	15.65	17.35
19	12.00	13.40	12.30
$-O\underline{C}H_3$		62.60	
$=\underline{C}-OCH_3$		155.70	
$\underline{C}H_3-CO-$			21.35
$CH_3-\underline{C}O-$			170.60
CH_3			23.40



Das Carbonyl-C-Atom der Acetoxygruppe erscheint bei erwarteten - δ = 170.60 ppm (siehe Pyrazolopyridotestosteronverbindungen [38]). Es zeigt eine Fernkopplung mit der benachbarten CH_3-Gruppe von $^2J_{CH}$= 7 Hz. Der Steroidteil ist ebenfalls leicht durch Vergleich zuzuordnen.
Die Kohlenstoffatome SC-1, 5 bis 11, 13 und 19 verspüren die Änderung, die durch die Ankondensation des Pyridinringes und die Acetylierung der Hydroxygruppe an SC-3 hervorgerufen wird, praktisch nicht. SC-16,17 ändern ihre chemischen Verschiebungen äusserst stark, da sie jetzt zum Pyridinring gehören und somit sp^2-hybridisiert sind. SC-12 und SC-18 erfahren beide eine Tieffeldverschiebung von 3 bzw. 4 ppm durch die Wirkung des Stickstoffatoms des Pyridins. Dieser Effekt durch den Heteroaromaten bewirkt auch die Verschiebung der C-Atome SC-14 und 15 nach tieferem Feld. Die Acetylierung des SC-3 macht sich durch dessen um 3 ppm größere Tieffeldverschiebung bemerkbar. An SC-2 und 4 wirkt sich die Acetylierung durch eine Hochfeldverschiebung um 2 ppm aus. Die Methylgruppe in 2-Stellung des Pyridinringes beobachtet man bei - δ = 23.40 ppm, in gleicher Lage wie bei den vergleichbaren 5,6-Cycloalkenopyridinen (3a-c). Die CH_3-Gruppe der Acetoxygruppe findet man erwartungsgemäß bei -21.35 ppm (siehe Pyrazolopyridotestosteronderivate [38]).

3.2. ^{1}H-NMR-Spektrum

Das heterocyclische Proton an HC-4 erscheint bei 7.65 ppm; die Methylgruppe in 2-Stellung des Pyridins als Singulett bei 2.75 ppm in Analogie zu 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclopentenopyridin (3a).

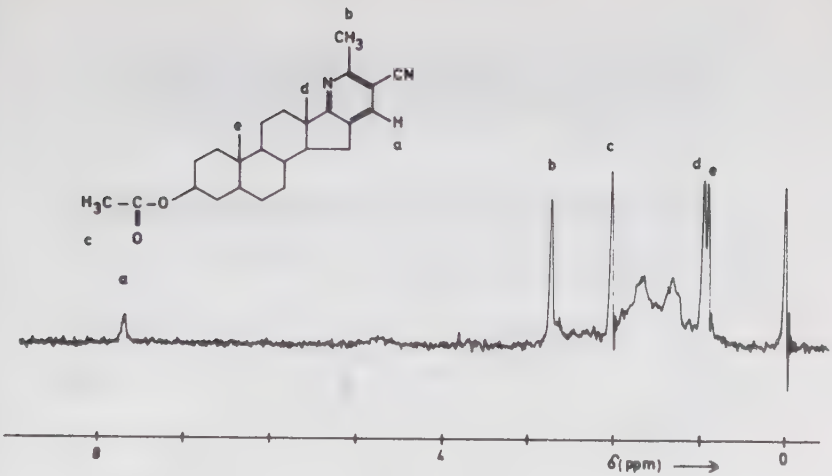


Abb. 7 ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-cyano-5,6-[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-pyridin (6)

Die Methylprotonen der Acetoxygruppe sieht man erwartungsgemäß bei δ = 2.05 ppm. Die Protonen der angulären CH_3-Gruppen (SC-18,19) treten als zwei dicht benachbarte Singuletts auf, wobei SC-18H_3 bei 0.95 und SC-19H_3 bei 0.90 ppm zu sehen sind. Diese Zuordnung ergibt sich aus der Annahme, daß die Ankondensation des Pyridinrings die Protonen an SC-18 stärker betrifft als jene an SC-19. Die restlichen Steroidteilprotonen erscheinen als breites, schlecht aufgelöstes Multiplettsystem zwischen 0.9 -2.9 ppm.

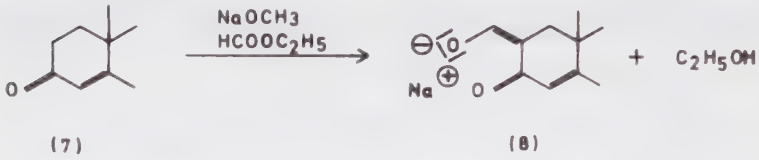
3.3. IR-Spektrum

Im IR-Spektrum sieht man bei 2210 cm^{-1} gut die Nitrilbande. Die Acetoxygruppe an SC-3 macht sich durch die Carbonyl- (1720 cm^{-1}) und Esterschwingung (1220 cm^{-1}) bemerkbar. Weiter ist unterhalb 950 cm^{-1} unspezifisch die Deformationsschwingung des Pyridins zu erkennen.

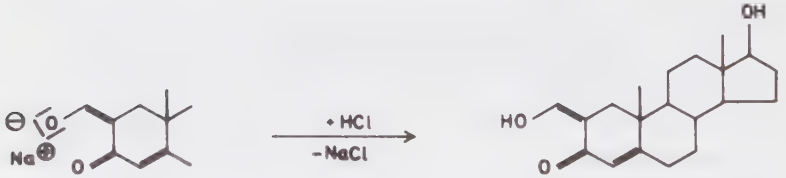
4. Synthese von 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinen

Darstellung von 2-Hydroxymethylentestosteron

Zur Darstellung der Hydroxymethylenverbindung (9) [50], geht man von Testosteron aus.



(7) (8)

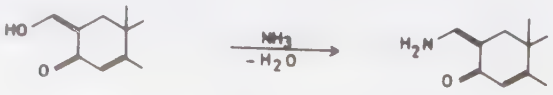


(8) (9)

An die CH_2-acide Gruppe des Steroids (7) wird durch Claisenkondensation [49] mit Ameisensäureäthylester hydroxymethyleniert. Das zunächst erhaltene Natrium-enolat (8) wird durch Ansäuern mit halbkonzentrierter Salzsäure in die Hydroxymethylenverbindung (9) überführt.

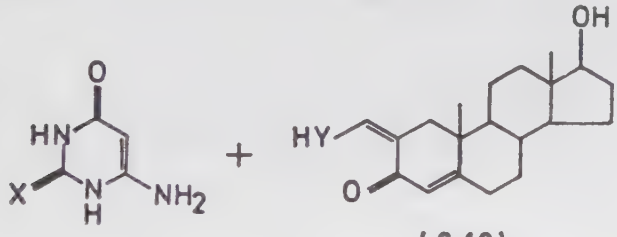
Darstellung von 2-Aminomethylentestosteron

Durch Ammonolyse der 2-Hydroxymethylenverbindung (9) kann 2-Aminomethylentestosteron (10) bequem dargestellt werden [37].

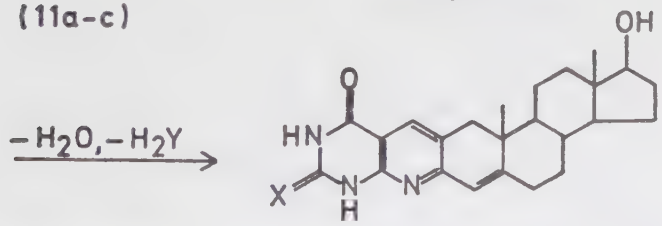


Cyclokondensation von 2-Hydroxymethylen- bzw. 2-Aminomethylentestosteron mit 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidinen

Die Reaktion des 2-Hydroxymethylen- bzw. 2-Aminomethylentestosteron (9,10) mit den Uracilderivaten (11a-c) in verdünnter Essigsäure ergibt in einstufiger Reaktion 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (12a-c).



(11a-c) (9,10)



(11a) X=O (9) Y=O (12a) X=O

(11b) X=S (10) Y=NH (12b) X=S

(11c) X=NH (12c) X=NH

Die Struktur der Steroidheterocyclen (12a-c) [37] konnte mit Hilfe von Daten der Massen-, IR-, UV- und NMR-Spektrn sichergestellt werden. Die im Prinzip ebenfalls mögliche Bildung der gewinkelt verknüpften, isomeren Steroidheterocyclen konnte vor allem anhand

der ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten der mit Wasserstoff verknüpften Pyridinring-C-Atome ausgeschlossen werden. So erwartet man auf Grund vieler ^{13}C-NMR-Messungen [25] an substituierten Pyridinen für das in Bezug auf den Pyridinstickstoff α-ständige und mit ^{1}H verknüpfte Kohlenstoffatom HC-7 eine ^{13}C-chemische Verschiebung von $-\delta$ = 150 ppm mit einer ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten von J_{CH} 175 Hz. Die ^{13}C-NMR-Spektren der erhaltenen Steroidheterocyclen zeigen jedoch keine Dublettsignale bei etwa -150 ppm. Vielmehr findet man Dubletts bei $-\delta$ = 133.7 und 134.1 ppm mit ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten von J_{CH} = 163,5 und 166 Hz (12a,b), wie es einem Pyridin-CH-Atom in γ-Stellung zum Stickstoff und damit den Strukturen (12a-c) entspricht.

4.1. ^{13}C-NMR-Spektren

Die Verbindungen (12a,b) wurden zur Aufnahme der Spektren in DMSO-D6 gelöst. Von (12c) konnte auf Grund seiner geringen Löslichkeit kein Spektrum aufgenommen werden. Um das gekoppelte Spektrum von Verbindung (12a) zu erhalten, mußte ^{12}C angereichertes DMSO verwendet werden.
Die ^{13}C-NMR-Spektren der Pyrido 2,3-d pyrimidine (12a,b) lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Bei tiefem Feld, zwischen $-\delta$ = 107 ppm und 175 ppm erscheinen die C-Atome des heterocyclischen Teils und die Steroidatome 4 und 5, bei $-\delta$ = 11 - 80 ppm die übrigen ^{13}C-Signale der Steroidkohlenstoffe. Durch Vergleich mit 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (13a) bzw. -2-thion-4-on [16] (13b) erfolgte die Zuordnung der sieben heterocyclischen C-Atome der beiden Pyrido[2,3-d]pyrimidintestosteronderivate (12a,b) [51-54].

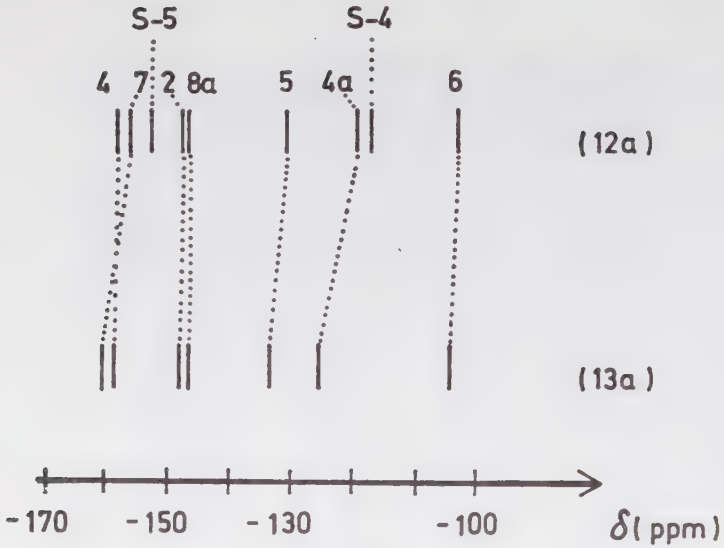
Tab. 6 ^{13}C-chemische Verschiebungen der heteroaromatischen C-Atome von 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (13a) und dem entsprechenden Testosteronderivat (12a), von 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-thion-4-on (13b) und dem entsprechenden Testosteronderivat (12b), $-\delta$ = ppm.

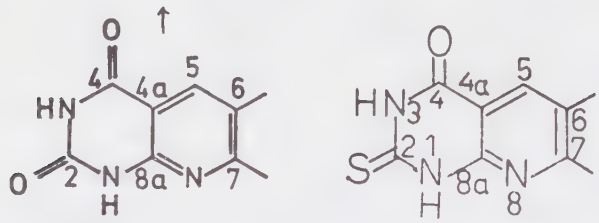
C-Atome	(13a)	(12a)	(13b)	(12b)
HC-2	150.60	151.35	175.55	175.35
HC-4	162.25	162.25	159.80	161.40
HC-4a	127.30	123.85	129.60	125.90
HC-5	136.05	134.10	135.95	133.70
HC-6	107.70	107.05	109.85	109.30
HC-7	163.25	160.45	162.55	159.70
HC-8a	149.85	150.50	149.30	150.70

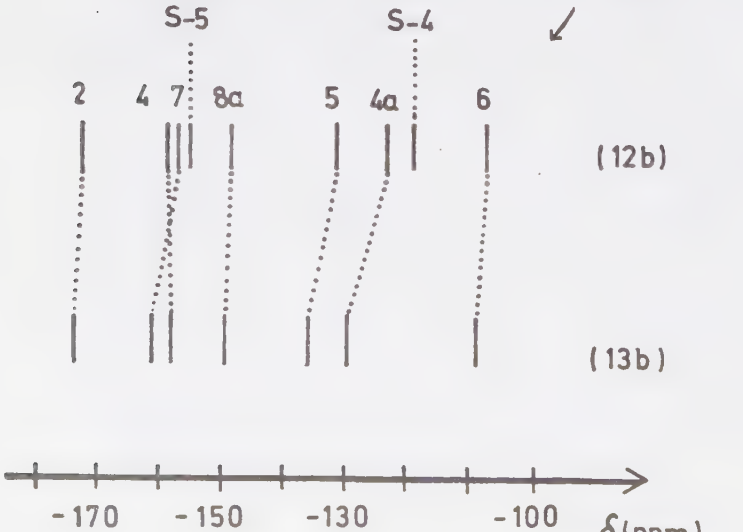
Legende zu Abb. 8 auf Seite 24:

oben: ^{13}C-NMR-Strichspektrum von 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (13a) und dem heteroaromatischen Teil des entsprechenden Testosteronderivats (12a)

unten: ^{13}C-NMR-Strichspektrum von 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-thion-4-on (13b) und dem heteroaromatischen Teil des entsprechenden Testosteronderivats (12b)


S-5
S-4
4 7 2 8a 5 4a 6
(12a)
(13a)
-170 -150 -130 -100 δ(ppm)


O
HN
O
2
N
H
8a
N
7
4
4a
5
6
HN
3
4
2
1
S
N
H
8a
N
8
4a
5
6
7


S-5
S-4
2 4 7 8a 5 4a 6
(12b)
(13b)
-170 -150 -130 -100 δ(ppm)

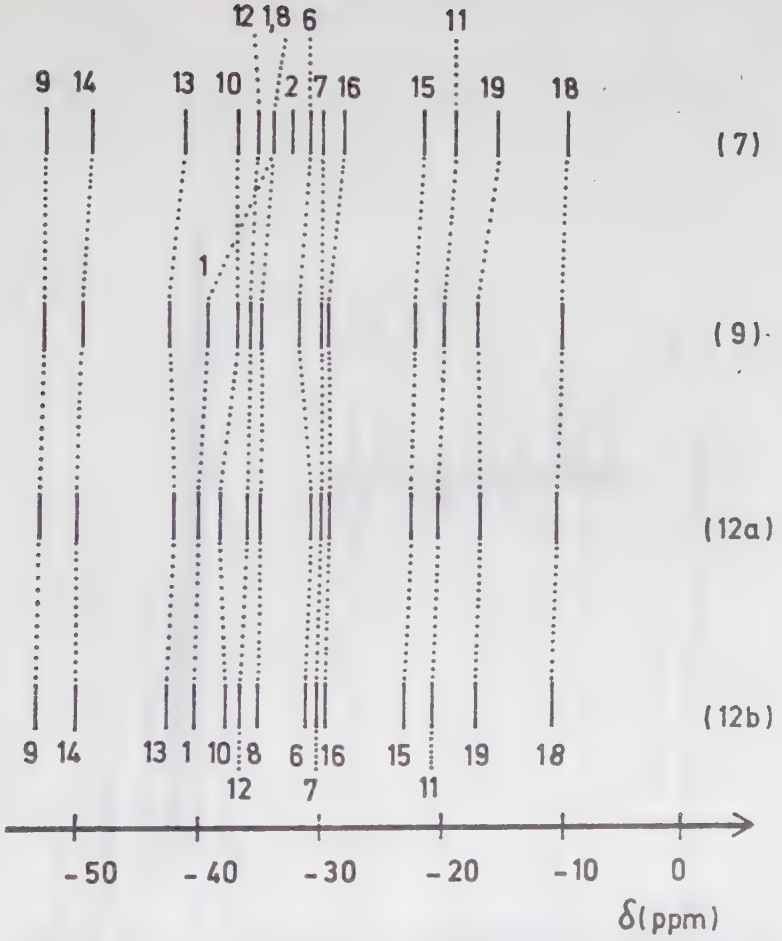
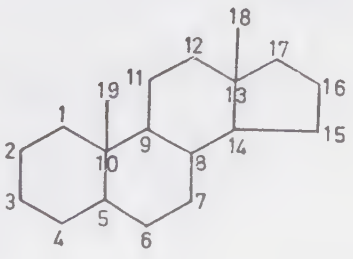


Abb. 9 ^{13}C-NMR-Strichspektrum des Steroidteils von Testosteron (7), 2-Hydroxymethylentestosteron (9) und den 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidinen (12a,b)



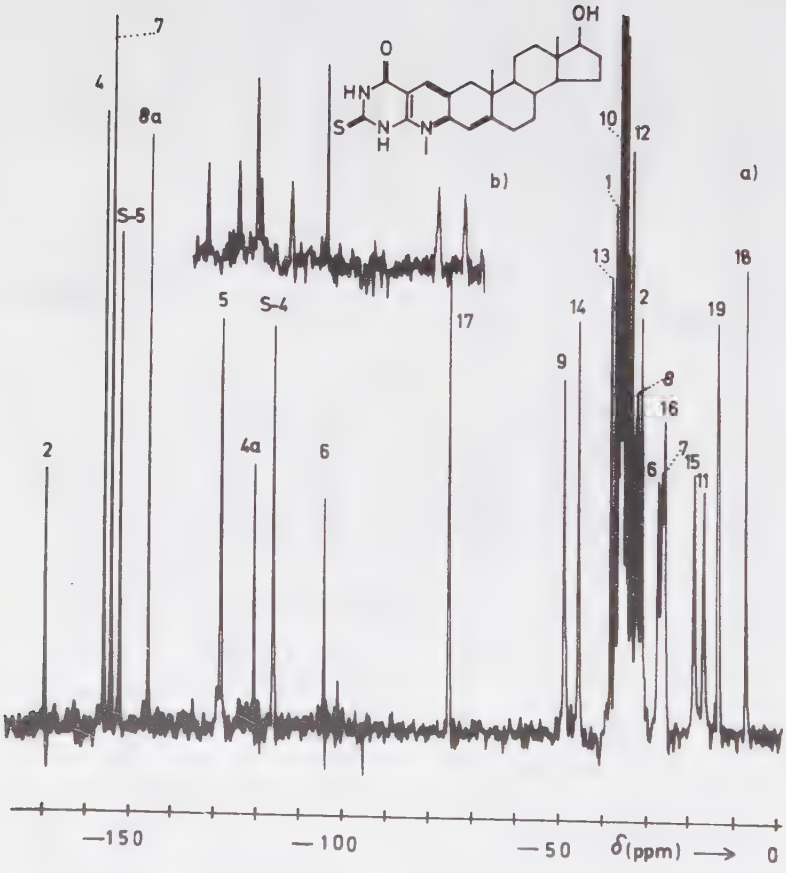


Abb. 10 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-thion-4-on (12b)

a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) gekoppelt

Tab. 7 ^{13}C-chemische Verschiebungen des Testosterons (7), des 2-Hydroxymethylentestosterons (9), der Steroidheterocyclen (12a,b) ($-\delta$-Werte in ppm gegen internes Tetramethylsilan in Hexadeuteriodimethylsulfoxid)

C-Atom	(7)	(9)	(12a)	(12b)
1	35.30	40.00	40.55	41.45
2	33.55	106.50	107.05	109.30
3	197.55	189.00	150.50	150.70
4	123.20	123.00	121.40	121.40
5	170.60	165.40	157.20	157.65
6	32.05	32.45	31.40	31.40
7	31.40	30.95	30.50	30.45
8	35.30	35.80	35.50	35.40
9	53.60	53.30	53.40	53.30
10	38.20	37.65	38.70	37.75
11	20.30	21.05	21.05	20.95
12	36.35	36.45	36.45	36.45
13	42.40	42.80	42.50	42.50
14	50.15	50.50	50.05	50.05
15	23.00	23.40	23.20	23.20
16	29.90	30.40	30.00	30.00
17	79.85	81.70	79.95	79.95
18	11.10	11.00	11.20	11.20
19	16.80	18.10	17.50	17.50

Die beiden olefinischen C-Atome im Ring A des Steroids, nämlich SC-4 und SC-5 wurden durch Vergleich mit dem Ausgangssteroid (7) [55] und dessen 2-Hydroxymethylenverbindung (9) zugeordnet. Außerdem erscheint SC-4 im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum immer als Dublett.

Größere Abweichungen in den chemischen Verschiebungen dürfte man im Heteroteil bei den Kohlenstoffatomen

des Pyridins erwarten, da im Gegensatz zu den 6,7-Cyclohexeno-pyrido[2,3-d]pyrimidinen (13a,b) der Ring A des Steroids ein zum Pyridin in Konjugation stehende Doppelbindung aufweist (zwischen SC-4 und SC-5).

Bei der Verbindung 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-thion-4-on (12b) erscheint bei tiefstem Feld [52] HC-2 in sehr guter Übereinstimmung mit dem vergleichbaren Cyclohexenoderivat (13b). Wegen des elektronenziehenden Sauerstoffs beobachtet man das Signal für HC-4 ebenfalls bei sehr tiefem Feld [53]. Von den beiden Brückenkohlenstoffatomen tritt das Signal für HC-8a aufgrund der Nachbarschaft der beiden Stickstoffatome bei tieferem Feld auf als HC-4a.

Im gekoppelten Spektrum zeigt sich das tertiäre C-Atom HC-5 als Dublett bei $-\delta$ = 133.70 ppm mit einer $^{13}C-^{1}H$-Kopplungskonstanten von J_{CH}= 163,5 Hz [25]. Die restlichen beiden Kohlenstoffatome verbleiben für HC-6 und HC-7. Bekannterweise erscheint HC-6 deutlich abgesetzt bei höherem Feld [56].

Bei der Verbindung 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (12a) erscheint bei tiefstem Feld der Carbonylkohlenstoff HC-4. Aus vielen Messungen an ähnlichen Verbindungen weiß man [51,52], daß bei Pyrimidinen eine Substitution des Schwefels an HC-2 durch Sauerstoff, sich durch eine Hochfeldverschiebung um etwa 25 ppm auswirkt. Das Signal von HC-2 im 2,4-Dioxoderivat erscheint somit bei $-\delta$ = 151.35 ppm. Die beiden Brückenkohlenstoffatome liegen wieder ähnlich wie bei Verbindung (12b). HC-5 tritt im gekoppelten Spektrum als Dublett auf mit einer $^{13}C-^{1}H$-Kopplungskonstanten von J_{CH}= 166 Hz. HC-6 beobachtet man nach höherem Feld abgesetzt bei -107.05 ppm. Eine weitere, wichtige Zuordnungshilfe für HC-7 ist in diesem Falle gegeben. Man findet im gekoppelten Spektrum eine Fernkopplung mit dem Proton an SC-4 von $^{2}J_{CH}$= 10 Hz.

Die ^{13}C-chemischen Verschiebungen von Testosteron in einem Gemisch aus $CDCl_3$/Dioxan sind schon bekannt [55]. Da die Messungen der Pyrido[2,3-d]pyrimidinsteroide in DMSO-D6 durchgeführt wurden, wurde auch das Ausgangssteroid Testosteron (7) in diesem Lösungsmittel gemessen. Es ergaben sich nur geringe Lösungsmitteleffekte im Bereich von weniger als 0.5 ppm.
Die Zuordnung der ^{13}C-Signale des Steroidgerüstes konnte durch Vergleich mit den obigen Daten getroffen werden. Nur SC-1 bis SC-5 erfahren nennenswerte Abweichungen in ihren chemischen Verschiebungen; SC-2,3, weil sie jetzt zum Heterocyclus gehören, SC-4,5, weil sie in Konjugation zu diesem stehen. Auch an SC-1 wirkt der Elektronenzug des Heterocyclus.

4.2. ^{1}H-NMR-Spektren

In den ^{1}H-NMR-Spektren beobachtet man bei tiefstem Feld breite Signale, die den NH-Protonen an den beiden Tetrahydropyrimidin-Stickstoffen zuzuordnen sind. Das heterocyclische Proton tritt zwischen δ = 7,9 ppm und 8.6 ppm auf, weiter findet man das olefinische Proton an SC-4 als Singulett zwischen δ = 6.1 ppm und 6.6 ppm. Bei hohem Feld beobachtet man Multipletts, die den alicyclischen Protonen der Verbindungen zuzuordnen sind. Daraus heben sich deutlich die zwei Singuletts der beiden Methylgruppen an SC-10 und SC-13 ab. Sie liegen zwischen δ = 0.6 und 1 ppm.

Tab. 8 ^{1}H-chemische Verschiebungen der Steroid-heterocyclen (12a-c). (δ-Werte in ppm)

	NH	HC-5	SC-4	SC-18H$_3$	SC-19H$_3$
(12a)	11.4	7.95	6.26	0.62	0.80
(12b)	11.4	7.90	6.14	0.60	0.77
(12c)	12.3	8.60	6.14	0.84	1.05

4.3. IR-Spektren

Vergleicht man die IR-Spektren der 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]pyrimidine, so findet man im Bereich unterhalb 1000 cm^{-1} die heterocyclische "out of plane" Schwingung. Die funktionellen Gruppen NH und CO zeigen ebenfalls typische Absorptionsbanden.

Tab. 9 charakteristische IR-Absorptionen in cm^{-1}

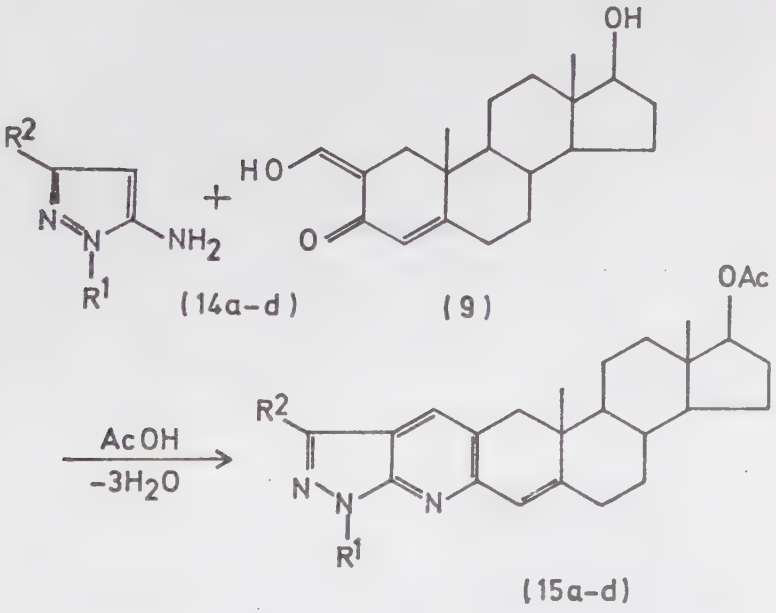
	NH	CO	"out of plane" Schw.
(12a)	3390	1700	790
(12b)	3380	1680	790
(12c)	3300	1650	810

4.4. Fluoreszenz von 6,7[2,3-(17ß-Hydroxy-androsta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-on-2-imin (12c)

In stark verdünnter Lösung zeigt diese Verbindung bei Tageslicht eine bläuliche Fluoreszenz, welche sich durch Zugabe von etwas Schwefelsäure verstärkt. Es wurde ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen mit 250, 300 und 350 nm Anregung. Bei 300 nm Einstrahlung fluoresziert die Verbindung am stärksten und zwar bei 447 nm.

5. Synthese von 5,6[2,3-(17ß-Acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinen

Durch Cyclokondensation von 2-Hydroxymethylencycloalkanonen mit 5-Aminopyrazolen entstehen 5,6-Cycloalkeno-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine. Diesem Ringschlußprinzip folgt auch die hier beschriebene Synthese von vier verschieden substituierten 5,6[2,3-(17ß-Acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinen (15a-d) aus 5-Aminopyrazolen (14a-d) und 2-Hydroxymethylentestosteron (9) [18,38,57-59].



(a) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$ (c) $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$
(b) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$ (d) $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$

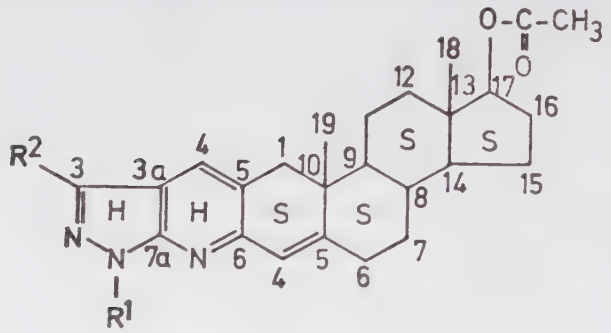
Da die Cyclokondensation in siedendem Eisessig durchgeführt wurde, fand gleichzeitig eine Acetylierung der Hydroxygruppe an SC-17 des Steroids statt. Die für die dargestellten Verbindungen angegebenen Strukturen (15a-d) stimmten mit den Elementaranalysen, den Massen-, IR-, UV-, ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren überein. Die gemessenen ^{13}C-chemischen Verschiebungen (Tab. 10) lassen sich durch Vergleich mit den Daten des Ausgangssteroids Testosteron [55], der 5,6-Cycloalkeno-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine [18,60], sowie des N-Phenylpyrazols [61] und Protonen-"off-resonance"-Entkopplung zuordnen. Daß die Steroide nicht in 4,5-, sondern in 5,6-Stellung des Pyrazolo[3,4-b]pyridin-Ringes ankondensiert sind, geht nicht nur aus den chemischen Verschiebungen, sondern auch aus den ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten des protonierten Pyridinkohlenstoffs HC-4 (J_{CH}= 161-165 Hz) hervor. Bei Ringverknüpfung in 4,5-Stellung wäre HC-6 des Pyridinringes protoniert; wegen der Nachbarschaft des elektronenziehenden Pyridinstickstoffs müßte man dann eine größere Kopplung von J_{CH}= 170-175 Hz messen, wie an mehreren 5-mono- und 5,6-disubstituierten Pyridinderivaten nachgewiesen wurde [25,60].

5.1. ^{13}C-NMR-Spektren

Die Spektren zerfallen in zwei Signalgruppen, den heterocyclischen Teil ($-\delta$ = 113 ppm bis 171 ppm) und den Steroidteil ($-\delta$ = 11 ppm bis 82 ppm).
Im heterocyclischen Teil erfahren drei Kohlenstoffatome in allen vier Verbindungen etwa die gleichen chemischen Verschiebungen, wie auch schon bei den Pyrido[2,3-d]pyrimidinderivaten gefunden wurde, und

zwar SC-4,5 und HC-6. SC-4 ist außerdem noch durch seine Dublettaufspaltung im "off-resonance"-Spektrum gekennzeichnet. Weiter verändert das Carboxyl-C-Atom der Acetoxygruppe an SC-17 seine Lage praktisch nicht und erscheint konstant bei etwa δ=-171 ppm. Das Signal von HC-5 erscheint bei höchstem Feld; seine Zuordnung wurde durch Vergleich mit C-6 des Chinolins getroffen [56]. Bei den beiden N-phenylsubstituierten Derivaten (15a,b) verändert HC-5 seine Lage um etwa zwei ppm.
In den gekoppelten Spektren findet man HC-4 immer als Dublett, bei etwa δ=-130 ppm mit Kopplungskonstanten von J_{CH}= 160 bis 166 Hz, wie es für γ-C-Atome von Pyridinen charakteristisch ist. HC-3 tritt bei den Verbindungen (15b,d) als Dublett auf und ist dadurch leicht zuzuordnen. Bei den 3-alkylsubstituierten Verbindungen (15a,b) verschieben sich die Signale um etwa 7 ppm nach tieferem Feld [62].
Die restlichen zwei Signale sind den Brückenkopfkohlenstoffatomen HC-3a und HC-7a zuzuordnen. HC-7a erscheint wegen der Nachbarschaft der beiden Stickstoffatome bei tieferem Feld als HC-3a. Die Änderung der Substituenten an N-1 und HC-3 wirkt sich auf die ^{13}C-chemischen Verschiebungen von HC-3a und 7a etwa gleich aus (Verschiebungsänderung von etwa 1 ppm).
Die Kohlenstoffsignale der Phenylgruppen wurden mit Hilfe bereits bekannter Daten zugeordnet [61], außerdem findet man C-2,6, C-3,5 und C-4 im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum jeweils als Dublett.
Die Zuordnung des Steroidteils gestaltete sich schwieriger, da durch die verschiedenen Substituenten neue Alkylkohlenstoffatome auftauchen, die teilweise gleiche oder sehr ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen wie die Steroid-C-Atome.

Tab. 10 ^{13}C-chemische Verschiebungen (- δ = ppm gegen TMS als Standard)



C-Atom	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)
S-1	42.30	42.50	41.95	41.65
4	123.55	123.65	122.90	123.45
5	156.00	156.75	155.60	156.10
6	31.50	31.70	31.05	31.60
7	30.65	30.95	30.30	30.85
8	35.60	35.80	35.15	35.70
9	53.30	53.50	52.85	53.40
10	38.85	39.15	38.50	39.05
11	21.05	21.25	20.60	21.15
12	36.70	36.90	36.25	36.80
13	42.30	42.50	41.95	42.50
14	50.05	50.40	49.75	50.30
15	23.40	23.65	23.00	23.50
16	27.40	27.50	26.85	27.40
17	82.45	82.65	81.90	82.45
18	12.00	11.85	11.45	12.00
19	17.35	17.50	16.95	17.40
H-3	140.00	133.35	138.80	131.00
3a	123.00	124.10	121.40	122.90
4	126.90	127.65	126.45	127.40
5	115.10	115.55	112.65	113.85
6	153.00	153.55	152.25	152.80
7a	150.40	149.95	150.20	149.45
$CH_3\underline{C}O$-	170.80	171.10	170.25	170.90
$\underline{C}H_3CO$-	21.05	21.25	20.60	21.15
R^1=$\underline{C}H_3$			32.90	
$\underline{C}H_2CH_3$				42.50
$CH_2\underline{C}H_3$				15.00
C_6H_5,C1	141.75	139.95		
C2,6	119.85	120.85		
C3,5	128.70	128.95		
C4	124.50	125.50		
R^2=CH_3	12.30		11.85	

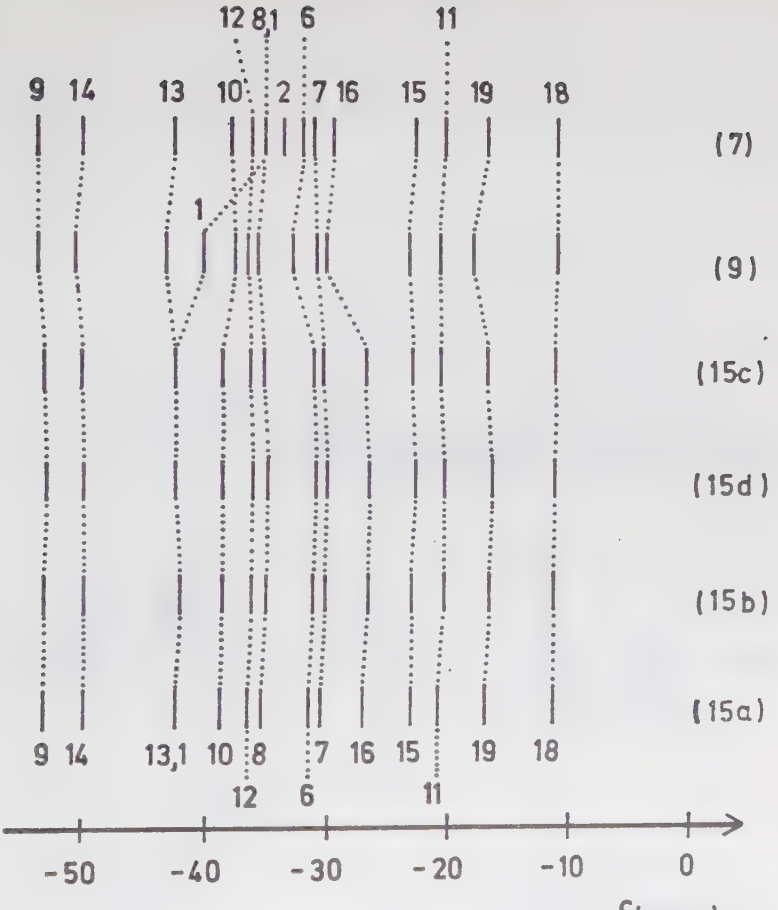
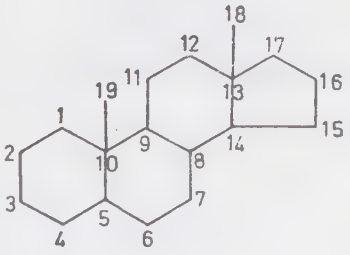


Abb. 11
^{13}C-NMR-Strichspektren von Testosteron (7), 2-Hydroxymethylentestosteron (9) und dem Steroidteil der 5,6[2,3-(17ß-Acetoxy-androsta-2,4-dieno)] - 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (15a-d)



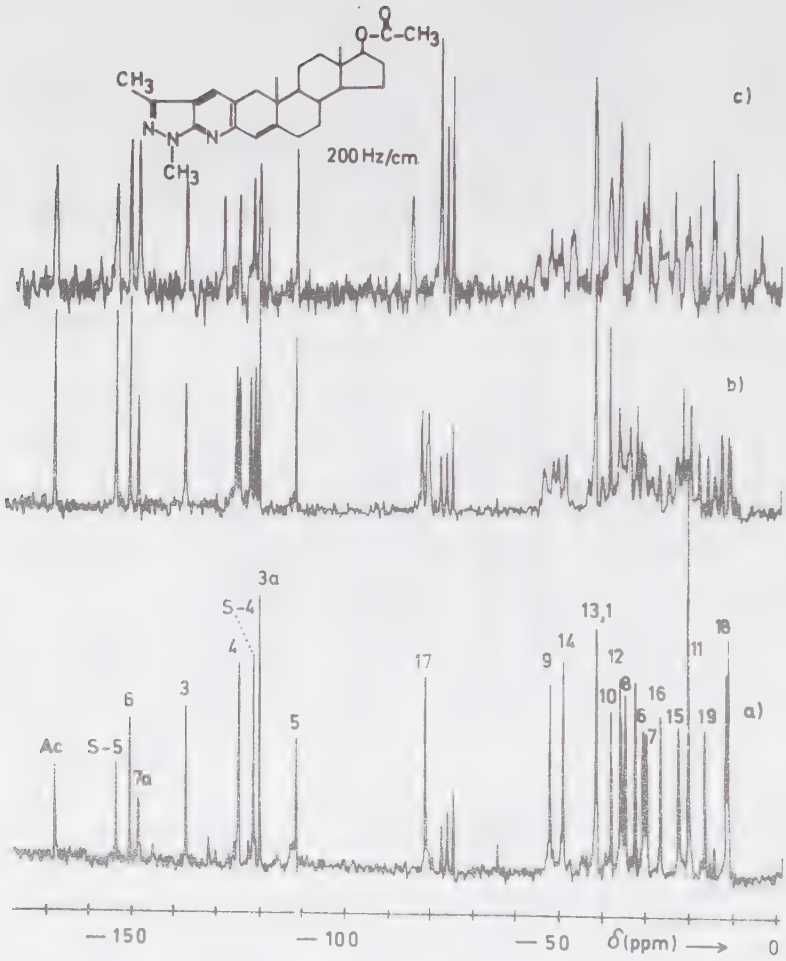


Abb. 12 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 1N-Methyl-3-methyl-5,6[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15c)

a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

c) gekoppelt

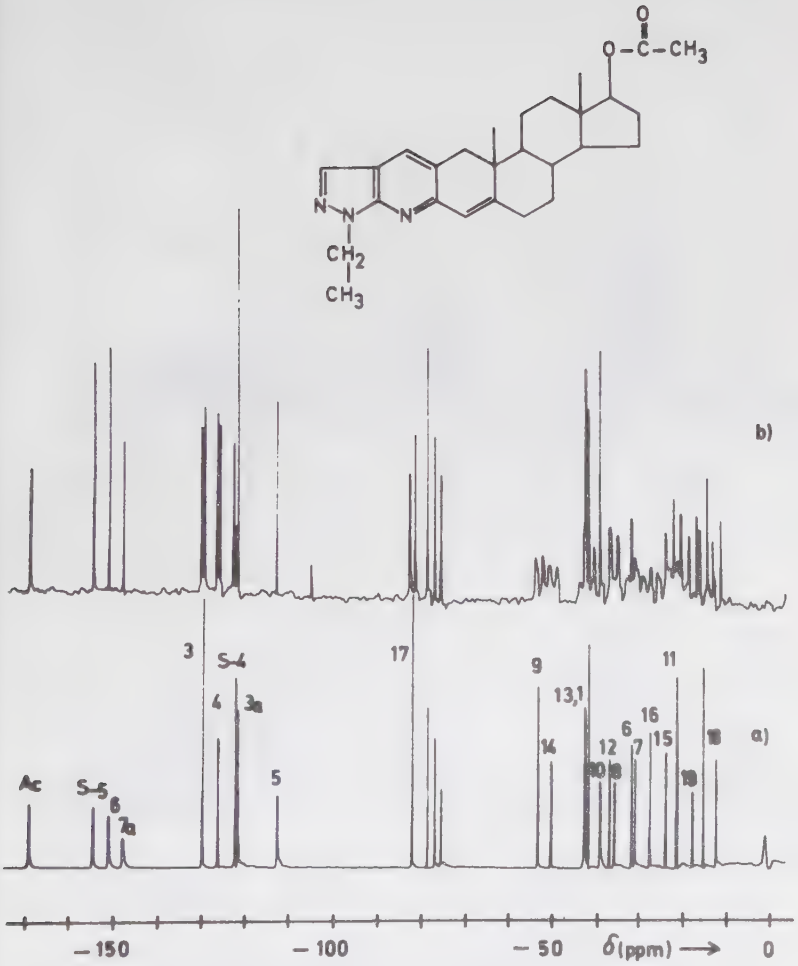


Abb. 13 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 1N-Äthyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15d)

a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

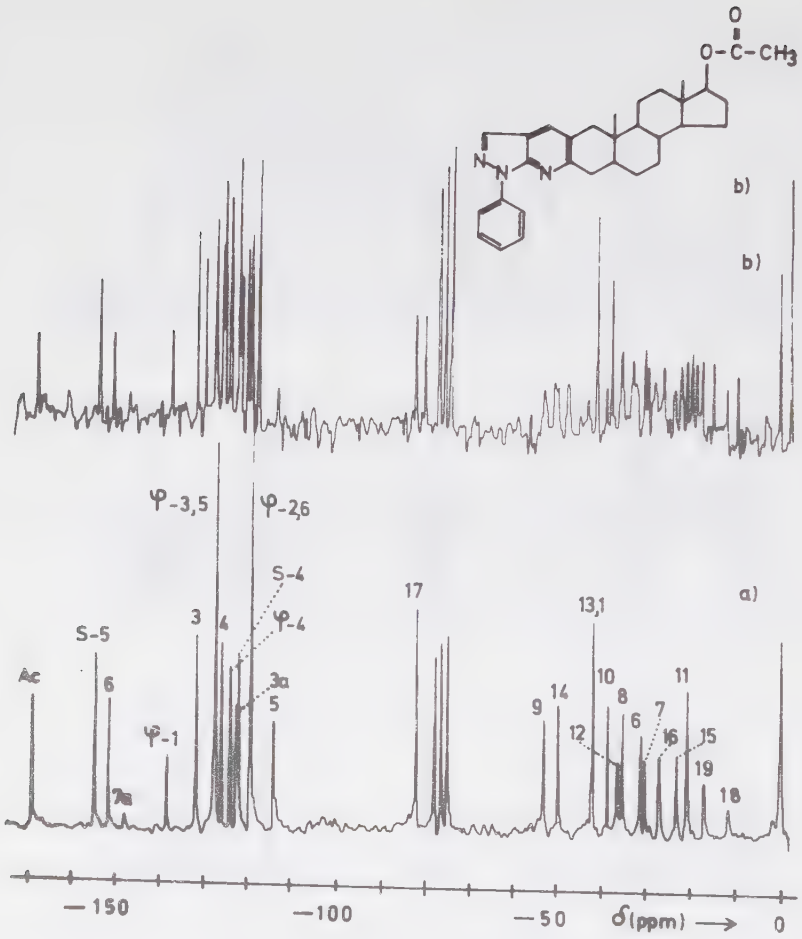


Abb. 14 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 1N-Phenyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15b)

a) ^1H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

Einige Zuordnungen sind deshalb nicht gesichert. SC-11 konnte von der CH_3-Gruppe des Acetoxyrestes an SC-17 nur durch die verschiedene Aufspaltung im ^{1}H-"off-resonance"-entkoppelten Spektrum zugeordnet werden, da sie die gleichen chemischen Verschiebungen aufweisen. Die Unterscheidung von SC-1 und SC-13 erfolgte auf die gleiche Weise.

5.2. ^{1}H-NMR-Spektren

Durch Vergleich der einzelnen Spektren ist eine weitgehende Zuordnung der Signale möglich. So unterscheidet sich das heterocyclische Proton am Pyrazol von dem am Pyridinring durch die chemische Verschiebung und durch die Linienform des Signals. Während das Pyridinsignal verbreitert ist, erscheint das Pyrazolproton scharf mit "wiggles" (unterschiedliche spin-spin-Relaxationszeiten). Bei den Verbindungen (15a) und (15c), die in 3-Stellung substituiert sind, fehlt dieser Peak. Die phenylsubstituierten Derivate zeigen für den Phenylteil ein Multiplett, in dem aber ohne Schwierigkeiten die heterocyclischen Protonen zu erkennen sind.
Bei δ=6.3 ppm erscheint das Signal des olefinischen Protons an SC-4; bei allen vier Verbindungen absorbieren die 17-Acetyl-methylprotonen bei 2.0 ppm (Singulett). Die Methylprotonen an SC-18 und SC-19 treten bei δ= 0.9 bzw. 0.8 ppm in Resonanz. Im Steroidteil kann man noch die Protonen an SC-1 zuordnen, die sich wegen der Nachbarschaft des Heteroaromaten deutlich von den übrigen Steroidmultipletts absetzen und bei δ= 2.8 ppm sichtbar sind. Bei δ= 4.5 ppm sieht man ein intensitätsschwaches

Triplett. Es gehört zum Proton an SC-17, welches durch Kopplung mit den beiden Protonen an SC-16 aufspaltet.
Die beiden CH_3-Gruppen der Verbindung (15c) sind bei δ = 4.0 ppm und 2.5 ppm zu sehen. Bei tieferem Feld erscheint die CH_3-Gruppe, die an den Pyrazolstickstoff gebunden ist, bei höherem Feld jene an HC-3. Die Äthylgruppe der Verbindung (15d) ist als Quartett (δ = 4.5 ppm) und Triplett (δ = 1.5 ppm) zu finden. Die Methylgruppe in 3-Stellung von (15a) tritt als Singulett bei δ = 2.5 ppm auf.

Tab. 11 ^{1}H-NMR-chemische Verschiebungen der 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridintestosteronderivate (15a-d). (δ =ppm gegen internes Tetramethylsilan)

	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)
H-3		8.05		7.85
H-4	7.45	7.70	7.55	7.65
H-4'	6.24	6.44	6.37	6.40
CH_3CO-	2.00	2.10	2.05	2.05
C-18H_3	0.80	0.82	0.83	0.85
C-19H_3	0.87	0.94	0.93	0.95
N-CH_3			4.02	
3-CH_3	2.48		2.50	
N-$C\underline{H}_2CH_3$				4.53
N-$CH_2C\underline{H}_3$				1.52

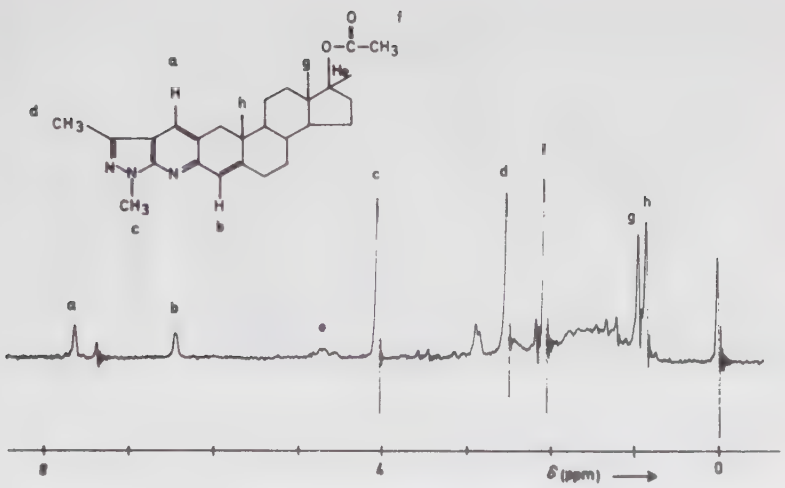


Abb. 15 ^{1}H-NMR-Spektrum von 1N-Methyl-3-methyl-5,6[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15c)

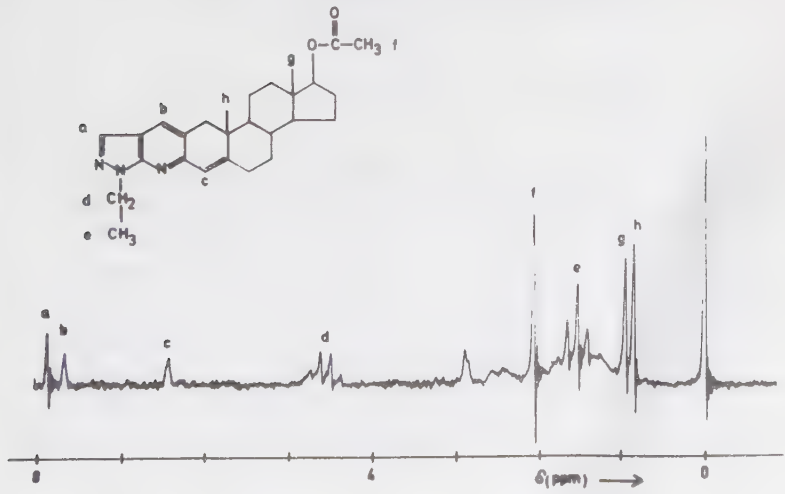


Abb. 16 ^{1}H-NMR-Spektrum von 1N-Äthyl-5,6[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin (15d)

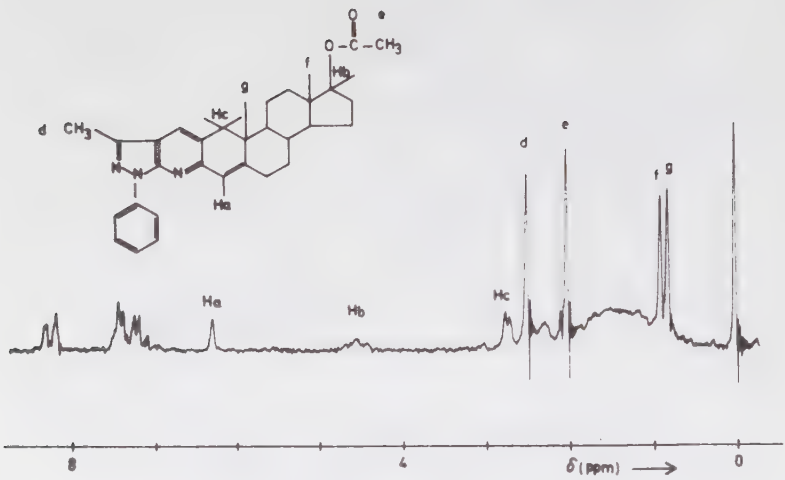


Abb.17 ^{1}H-NMR-Spektrum von 1N-Phenyl-3-methyl-5,6[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15a)

5.3. IR-Spektren

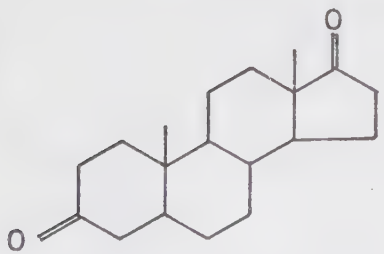
Die IR-Spektren sind bei diesen Verbindungen nicht sehr aussagekräftig. Bei allen 4 Verbindungen läßt sich die C=O Valenzschwingung und die C-O-R Schwingung der Acetoxygruppe an SC-17 leicht zuordnen. Unterhalb 900 cm^{-1} findet man die " out of plane " Schwingungen, sowohl des Heteroaromaten als auch des Phenylrestes. Dieser macht sich auch bei den Gerüstschwingungen zwischen 1400-1600 cm^{-1} bemerkbar.

Tab. 12 Charakteristische IR-Daten der 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridintestosteronderivate (15a-d) in cm^{-1}

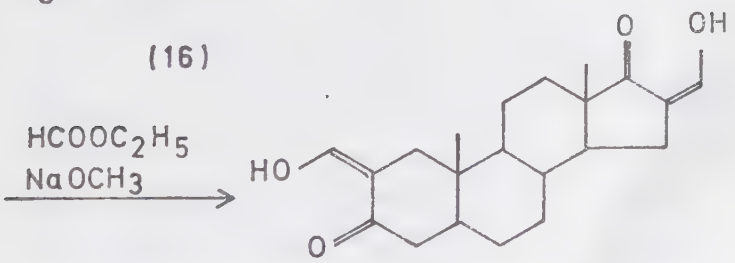
	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)
C=O	1730	1730	1730	1730
C-O-R	1245	1245	1240	1240
"out of plane" Schw.	900	900	900	900

6. Synthese von 5,6[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno)] - bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinen

Darstellung von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion



(16)

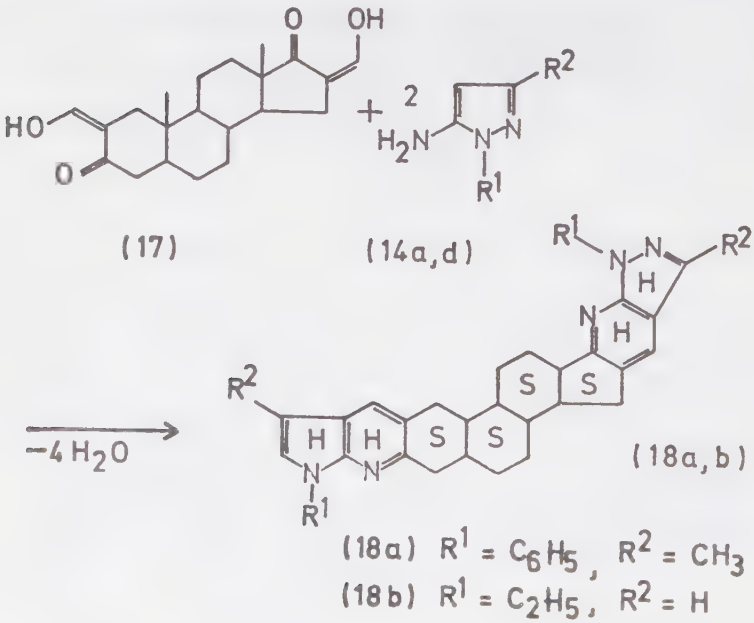


(17)

Durch Claisenkondensation [49] von 5α-Androsta-3,17-dion (16) mit Ameisensäureäthylester werden die beiden Formylgruppen in 2- und 16-Stellung eingeführt [63,64].

Cyclokondensation von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion mit 5-Aminopyrazolen

Bei der Reaktion von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion (17) mit 5-Aminopyrazolen (14a,d) in siedendem Eisessig entstehen nach folgendem Reaktionsschema 5,6[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridine (18a,b).



Die Struktur dieser Verbindungen (18a-b), die acht Ringe aneinanderkondensiert enthalten, konnte aufgrund der Daten der Massen-, IR-, UV- und NMR Spektren, sowie der Elementaranalysen sichergestellt werden. Wie schon bei den Pyrazolopyridotestosteronderivaten wurde die 5,6-Verknüpfung der Pyridinringe mit dem Steroid anhand der ^{13}C-^{1}H-Kopplungskonstanten der beiden HC-4 Kohlenstoffatome getroffen. Sie liegen wie zu erwarten bei etwa 163 Hz.

6.1. ^{13}C-NMR-Spektren

Der Steroidteil konnte im Vergleich mit den Daten des 5α-Androstans [65] und des 5α-Androsta-3,17-dions [66] zugeordnet werden. Der 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridinteil, welcher in 16,17-Stellung ankondensiert ist, läßt sich mit den ^{13}C-chemischen Verschiebungen der 5,6[-16,17-(3ß-Acetoxy-5α-androst-16-eno)]-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridine vergleichen. Die Übereinstimmung mit den im Spektrum gefundenen Werten ist teilweise sehr gut. Wegen der fehlenden Doppelbindung in Konjugation zum Pyridin zwischen SC-4 und 5, die bei den Testosteronderivaten vorhanden ist, kann man die Zuordnung dieses Heteroteils, der in 2,3-Stellung ankondensiert ist, nicht unbesehen übernehmen.
Die Zuordnung der Substituenten Methyl, Äthyl und Phenyl wurde von den Steroidmonoheteroaromaten übernommen, und die gefundene Übereinstimmung ist zufriedenstellend.
Auffallend ist weiter, daß trotz der Gleichartigkeit der beiden Heteroteile, die Mehrzahl der Signale räumlich getrennt erscheinen. Nur im Falle der N-Phenylpyrazolo-Derivate erschwert sich die Zuordnung.

Bei der Verbindung (18b) erscheinen die Kohlenstoffatome HC-3, 5 und 7a paarweise. Die beiden Signale für HC-5 beobachtet man bei höchstem Feld und zwar bei δ=-114.05 ppm und -114.45 ppm. In den ^{1}H-gekoppelten ^{13}C-Spektren ercheinen sie als Tripletts mit $^{2}J_{CH}$= 12 Hz infolge Kopplung mit den Protonen an SC-1 bzw. SC-15.
Die Signale für HC-3 spalten im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum in je ein Dublett auf (δ=-131.10 ppm und -130.60 ppm). Die den C-Atomen HC-7a zugehörigen Signale verschieben sich wegen der Nachbarschaft der beiden Stickstoffatome nach tieferem Feld; sie liegen bei δ=-149.65 ppm und -148.80 ppm. Die Signalpaare für HC-3a, 4 und 6 zeigen deutliche Unterschiede ihrer ^{13}C-chemischen Verschiebungen, was eine Folge der unterschiedlichen Ringverknüpfung sein dürfte. Bei der Verknüpfung mit Ring A des Steroids handelt es sich um ein 5,6-Cyclohexeno-pyridinderivat und bei der Verknüpfung mit Ring D um eine 5,6-Cyclopentenopyridinverbindung. Außerdem macht sich bei letzterer noch die sterische Wirkung der Steroidmethylgruppe SC-18 bemerkbar. Deswegen findet man für das HC-6-Signal im Falle des Pyrazolopyridins in 16,17-Stellung eine chemische Verschiebung von δ=-173.60 ppm, während das entsprechende Signal bei Ankondensation in 2,3-Stellung nur bei -156.35 ppm zu finden ist.
Im gekoppelten Spektrum sieht man zwei Dubletts für die beiden HC-4 Kohlenstoffe mit Kopplungskonstanten von J_{CH}= 161 Hz und 166 Hz, wie sie bei 5,6-Cycloalkeno-pyridinen üblich sind [25]. Hiermit ist auch in diesem Falle die lineare Verknüpfung mit dem Steroidgerüst sichergestellt. Die beiden ^{13}C-chemischen Verschiebungen betragen δ=-129.80 ppm und -124.85 ppm,

wobei letzere zum 16,17-Heteroteil gehört. Dieser Wert deckt sich sehr gut mit der bei 1N-Äthyl-5,6-[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin gefundenen Verschiebung, während sich das HC-4-Signal im entsprechenden Testosteronderivat um 2 ppm nach höherem Feld verschiebt. Die restlichen beiden Signale gehören zu den Brückenkopfkohlenstoffen HC-3a, welche ebenfalls durch Spektrenvergleich zugeordnet werden können. Auch hier findet man gegenüber dem Testosteron-pyrazolopyridin-derivat eine um 2 ppm größere Tieffeldverschiebung.

Tab. 13 ^{13}C-chemischen Verschiebung des heteroaromatischen Teils von 1N-Äthyl-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-1H pyrazolo-[3,4-b]pyridin (a), vom entsprechenden Derivat an Ring D des Steroids (b), von 1N-Äthyl-5,6[(2,3-17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (c) und vom entsprechenden Derivat an Ring A des Steroids (d). (- δ = ppm)

C-Atome	(a)	(b)	(c)	(d)
HC-3	13o.65	13o.65	131.oo	131.1o
HC-3a	129.45	129.8o	122.9o	124.5o
HC-4	124.4o	124.8o	127.4o	129.8o
HC-5	113.5o	114.o5	113.85	114.45
HC-6	173.3o	173.6o	152.8o	156.35
HC-7a	149.1o	148.8o	149.45	149.65

Bei der Verbindung (18b) liegen die Verhältnisse ähnlich. Die Kohlenstoffatome HC-5 und 7a bilden wieder Signalpaare bei etwa -115 ppm und -15o ppm. Die beiden HC-3-Atome fallen diesmal zusammen.

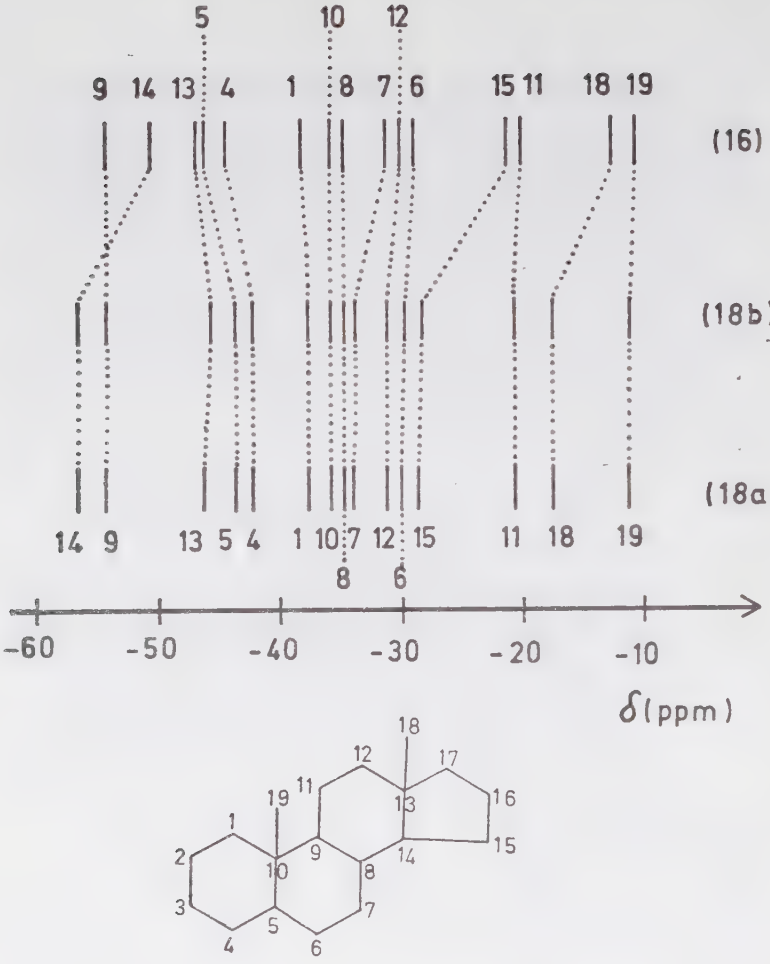


Abb. 18 ^{13}C-NMR-Strichspektren von 5α-Androsta-3,17-dion (16) und den 5,6[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno)]-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridinen (18a,b)

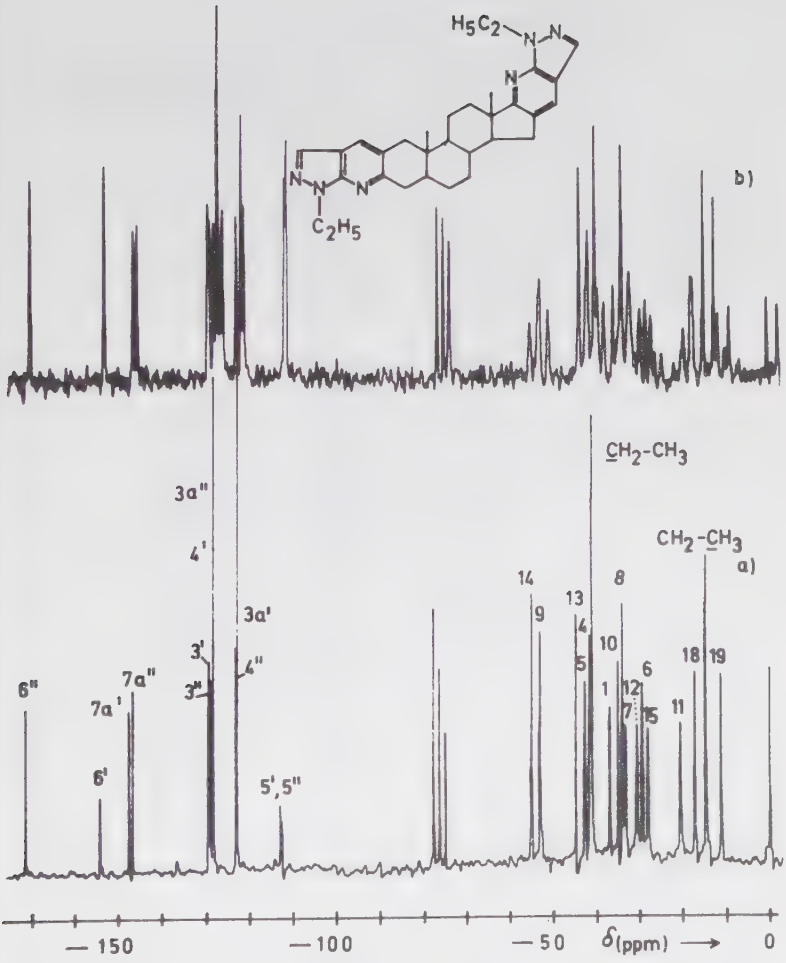


Abb. 19 $^{13}C\{^{1}H\}$-NMR-Spektrum von 1N-Äthyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (18b)

a) ^{1}H-breitbandentkoppelt

b) off-resonance-^{1}H-teilentkoppelt

Tab. 14 ^{13}C-chemische Verschiebungen des Steroidteils von 5α-Androsta-3,17-dion (16), von 1N-Äthyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin(18b) und von 1N-Phenyl-3-methyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin (18a). (- δ = ppm)

C-Atome	(16)	(18b)	(18a)
1	38.8o	35.5o	35.3o
2 (HC-5)	58.1o	114.45	115.9o
3 (HC-6)	21o.5o	156.35	156.9o
4	44.7o	42.2o	41.75
5	47.oo	43.35	43.15
6	29.1o	29.8o	29.6o
7	32.2o	33.75	33.65
8	35.4o	34.5o	34.4o
9	54.6o	55.9o	55.8o
1o	36.2o	37.45	37.45
11	21.2o	2o.8o	2o.6o
12	31.oo	31.o5	3o.85
13	47.7o	45.4o	45.5o
14	51.7o	53.o5	53.7o
15	22.1o	28.4o	28.4o
16 (HC-5)	35.7o	114.o5	115.55
17 (HC-6)	219.8o	173.6o	174.oo
18	13.5o	17.6o	17.6o
19	11.1o	11.45	11.3o
CH_3			12.4o
$\underline{C}H_2CH_3$		41.65	
$CH_2\underline{C}H_3$		14.9o	

Sie erscheinen gegenüber den entsprechenden Signalen in (18a) um 1o ppm nach tieferem Feld verschoben, was durch die Quarternisierung dieses C-Atoms hervorgerufen wird [62] und mit den Daten der beiden Monoheterosteroide übereinstimmt.
Die Signale der beiden HC-6-Atome sind wie bei (18a) wieder deutlich getrennt (δ=-174.oo ppm und -156.9o ppm). Die Zuordnung der Signale von HC-3a und HC-4 gestaltete sich schwieriger, da die Phenyl-C-Atome C-3,5 und C-4 ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen. Im Vergleich mit den bekannten Daten der Monoheterosteroide konnte eine Zuordnung getroffen werden.

Tab. 15 ^{13}C-chemische Verschiebungen des heteroaromatischen Teils von 1N-Phenyl-3-methyl-5,6[16,17-(3ß-acetoxy-5α-androst-16-eno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (a), von dem entsprechenden Derivat mit Heteroteil an Ring D (b), von 1N-Phenyl-3-methyl-5,6[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (c) und dem entsprechenden Derivat mit Heteroteil an Ring A (d). (- δ = ppm)

C-Atome	(a)	(b)	(c)	(d)
HC-3	14o.25	14o.15	14o.oo	14o.15
HC-3a	13o.oo	13o.oo	123.oo	124.6o
HC-4	128.7o	128.8o	126.9o	129.45
HC-5	115.45	115.55	115.1o	115.9o
HC-6	174.oo	174.oo	153.oo	156.9o
HC-7a	15o.5o	15o.6o	15o.4o	149.75

Die ^{13}C-chemischen Verschiebungen der beiden Phenylringe sind identisch. Die Signale liegen wie folgt: C-1 bei -142.10 ppm, C-2,6 bei -119,85 ppm, C-3,5 bei -128.80 ppm und C-4 bei -124.60 ppm.
Die Ähnlichkeit der ^{13}C-chemischen Verschiebungen im Steroidteil der beiden Bispyrazolopyrido-steroidderivate ist auffallend. Die Kohlenstoffatome der Ringe B und C lassen sich noch ziemlich gut mit den Daten des Ausgangssteroids 5α-Androsta-3,17-dion vergleichen. In den Ringen A und D findet man naturgemäß Abweichungen, die auf die Ankondensation der beiden heteroaromatischen Reste zurückzuführen sind.

6.2. ^{1}H-NMR-Spektren

1N-Äthyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (18b) besitzt vier heterocyclische Protonen, zwei Pyrazolprotonen und zwei Pyridinprotonen. Die Protonen der beiden Pyrazole bilden ein scharfes Signal bei δ = 8.1 ppm. Die Signale der beiden γ-Pyridinprotonen erscheinen getrennt (7.9 und 7.95 ppm). Der Grund hierfür ist, daß es sich bei der Ankondensation an den Steroid in 16,17-Stellung um ein 5,6-Cyclopentenopyridin, bei der Ankondensation in 2,3-Stellung um ein 5,6-Cyclohexenopyridin handelt. Beide weisen verschiedene ^{1}H-chemische Verschiebungen auf, wobei das Signal bei tieferem Feld aufgrund von Vergleichen mit 5,6-Cyclopentenopyridinen, dem Pyridin an Ring D zuzuordnen ist.
Die beiden Äthylgruppen an N-1 der beiden Pyrazole sind annähernd chemisch äquivalent und bilden deshalb nur ein Quartett (4.71 ppm) und ein Triplett (1.58 ppm).

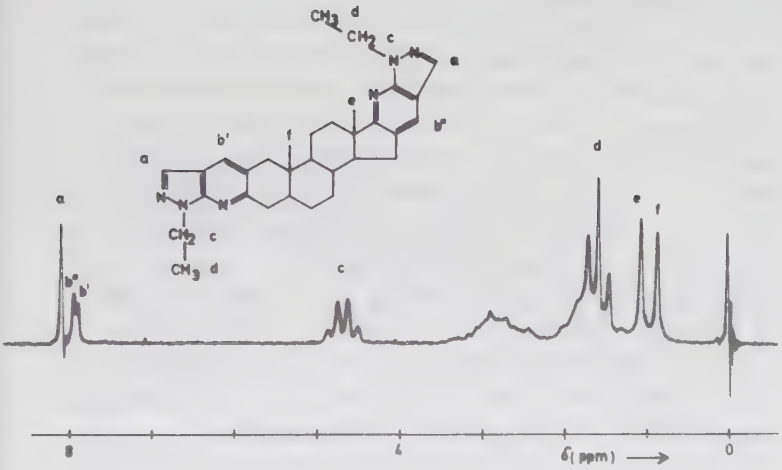


Abb. 20 ^{1}H-NMR-Spektrum von 1N-Äthyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (18b)

Der Steroidteil erscheint wie gewohnt als unaufgelöstes Multiplettsystem mit Ausnahme der beiden Methylgruppen SC-18H$_3$ (1.03 ppm) und SC-19H$_3$ (0.83 ppm).

1N-Phenyl-3-methyl-5,6[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (18a) zeigt bei tiefem Feld zwischen δ = 7 und 8.6 ppm ein Multiplett der beiden Phenylreste, in welchem auch die Pyridinsignale enthalten sind. Die Methylgruppen an den Pyrazolkohlenstoffen HC-3 erscheinen als Singulett bei δ = 2.5 ppm.

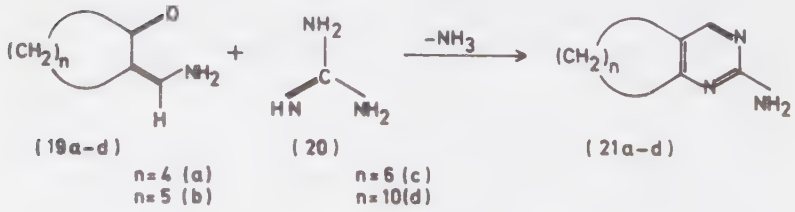
Aus dem Multiplett des Steroidteils heben sich deutlich die Signale der Methylprotonen an SC-18 (1.07 ppm) und SC-19 (0.8 ppm) ab.

6.3. IR-Spektren

Die beiden Phenylringe der Verbindung (18a) machen sich, sowohl im Bereich der aromatischen Valenzschwingungen zwischen 1400-1600 cm^{-1}, als auch bei den " out of plane " Schwingungen unterhalb von 900 cm^{-1} bemerkbar. Sie lassen sich allerdings nicht von den vergleichbaren Banden der beiden Pyrazolopyridinringe unterscheiden.
Das Derivat (18b) zeigt bei 1570 cm^{-1} und 1610 cm^{-1} zwei scharfe Absorptionen, die man, da Aromaten fehlen, den Pyrazolopyridinvalenzschwingungen zuordnen kann. Auch hier findet man unterhalb 900 cm^{-1} wieder die " out of plane " Schwingungen.
Die weiteren Banden sind von geringer charakterisierender Aussagekraft.

7. Synthese von 2-Amino-5,6-cycloalkenopyrimidinen

Nichtnur N-Alkyl- und N,N-Dialkylaminomethylencarbonylverbindungen [67-69], sondern auch primäre Aminomethylencycloalkanone (19a-d) [7o,71] reagieren mit Guanidin (2o) zu 2-Aminopyrimidinen (21a-d).



(19a-d) n=4 (a) n=5 (b)

(20) n=6 (c) n=10(d)

(21a-d)

Diese Reaktion läßt sich zur Darstellung der oben aufgeführten Verbindungen anwenden, welche auf Grund ihrer Elementaranalysen, UV-, ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR-Spektren und Pikrate charakterisiert wurden.

7.1. ^{13}C-NMR-Spektren

Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe bekannter Spektren und aus den "off resonance"-^{1}H-entkoppelten Aufnahmen. Der cycloaliphatische Rest wurde nicht zugeordnet.
C-4 erscheint im "off resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum als Dublett zwischen δ =-147 und -157 ppm. C-6 und C-5 weisen den bekannten alternierenden ppm Wechsel auf [6,16]. C-2 erfährt die geringste Beeinflußung durch die Substituenten wegen seiner Abschirmung durch die drei Stickstoffatome und tritt konstant bei -154 ppm auf.

Tab.16 ^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen der 5,6-Cycloalkenopyrimidine (21a-d) in 1 n Salzsäure. (δ-Werte in -ppm)

C-Atome	(21a)	(21b)	(21c)	(21d)
C-2	154.o5	153.95	154.4o	154.o5
C-4	157.1o	149.85	154.85	147.25
C-5	12o.6o	125.8o	124.8o	124.4o
C-6	167.oo	177.5o	172.4o	172.75

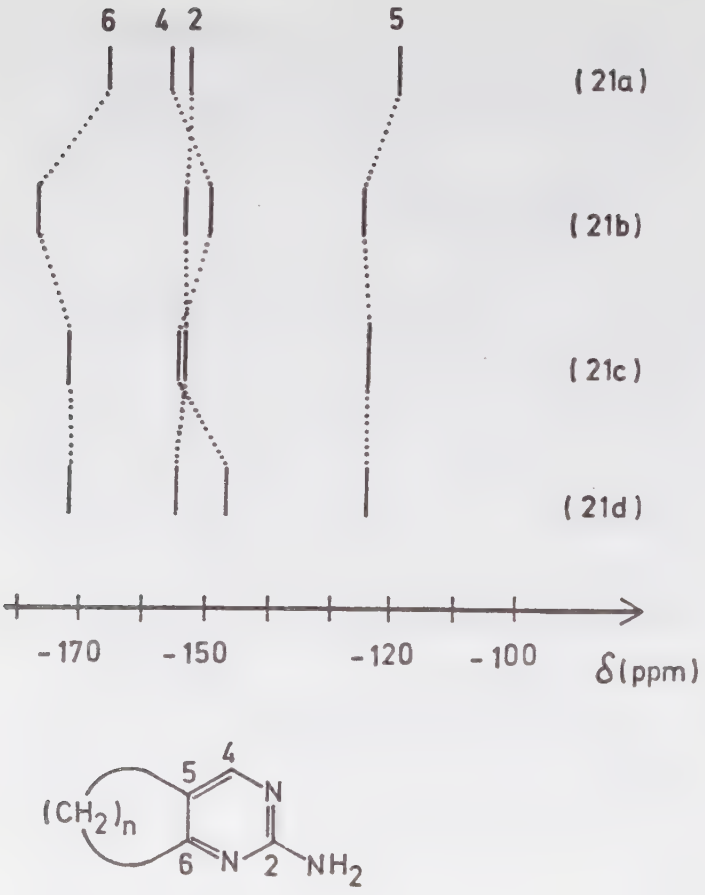


Abb. 21 ^{13}C-NMR-Strichspektren der 2-Amino-5,6-cycloalkenopyrimidine (21a-d)

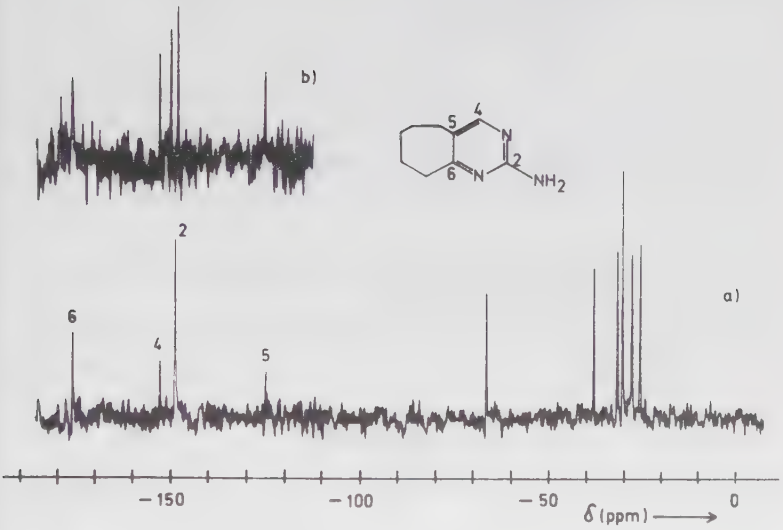


Abb. 22 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von 2-Amino-5,6-cycloheptено-pyrimidin (21b)
a) ^1H-breitbandentkoppelt
b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

7.2. ^1H-NMR-Spektren

Die Signale der heterocyclischen Protonen liegen bei etwa 7.8 ppm, jene der NH_2-Gruppe verbreitert bei 6.2 ppm. Die Multipletts der Cycloaliphaten findet man bei δ =1,3 bis 2.8 ppm.

Tab. 17 ^{1}H-NMR-Spektren der 2-Amino-5,6-cyclo-alkenopyrimidine (21a-d) in DMSO-D6. (δ-Werte in ppm)

	(21a)	(21b)	(21c)	(21d)
H-4	7.84	7.84	7.84	7.8o
NH_2	6.o3	6.16	6.16	6.16

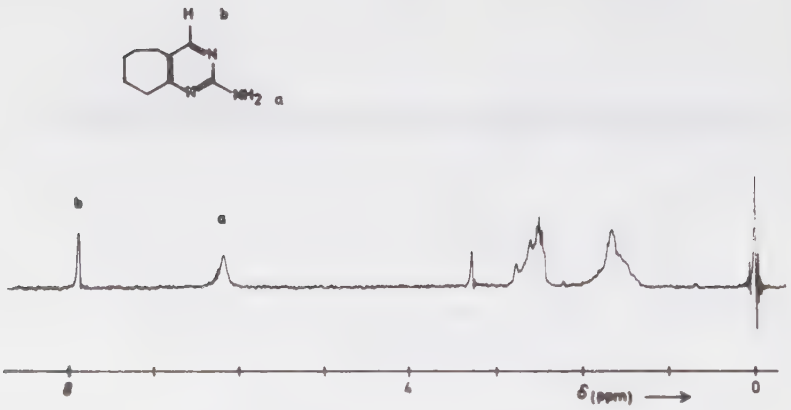


Abb. 23 ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Amino-5,6-cyclo-hepteno-pyrimidin (21b)

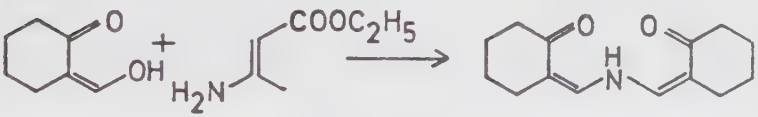
8. Synthese von N-Bismethylencyclohexan-2-on

Darstellung von Aminocrotonsäureäthylester

Nach bekannter Vorschrift [72] erhält man beim Einleiten von Ammoniak in eine ätherische Lösung von Acetylessigsäureäthylester durch nucleophilen Austausch Aminocrotonsäureäthylester (23).

Darstellung von N-Bismethylencyclohexan-2-on

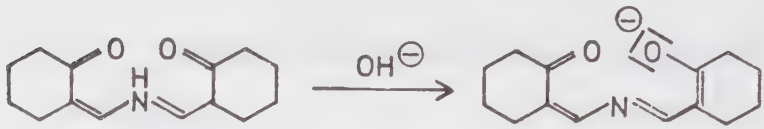
N-Bismethylencyclohexan-2-on (25) ist auf zwei Arten darstellbar.



(24) (23) (25)

Weg 1: Läßt man äquimolare Mengen von Hydroxymethylencyclohexanon (24) und Aminocrotonsäureäthylester (23) acht Tage im Kühlschrank stehen, dann trübt sich die Lösung und es fallen hellrote, glänzende Kristalle von N-Bismethylencyclohexan-2-on aus[9].
Weg 2: Bei der Reaktion von Hydroxymethylencyclohexanon mit Aminocrotonsäureäthylester bei 90 °C entsteht neben dem erwarteten 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-cyclohexeno-pyridin [10] in beträchtlichem Maße das N-Bismethylencyclohexan-2-on (25), welches leicht von dem Pyridinderivat abzutrennen ist. Während das 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-cyclohexeno-pyridin ein im salzsauren Bereich wasserlösliches Hydrochlorid bildet, ist N-Bismethylencyclohexan-2-on (25) bei die-

sem pH-Wert unlöslich und kann leicht abgesaugt werden.
Im alkalischen Milieu zeigt N-Bismethylencyclohexan-2-on (25) eine starke Bathochromverschiebung der Lichtabsorption (Umschlag von gelborange nach tiefrot), welche durch die Mesomeriefähigkeit des entstehenden Systems erklärt werden kann.



(25) (26)

Aus den spektroskopischen Daten ergibt sich, daß bei (25) cis-trans Isomere vorliegen.

8.1. ^{13}C-NMR-Spektrum

Im Bereich der olefinischen-und Carbonylkohlenstoffe erscheinen drei Paare von Signalen (δ =-200 ppm, -140 ppm, -110 ppm). Die beiden Signale bei -140 ppm spalten im ^{1}H-"off-resonance"-entkoppelten Spektrum in ein Dublett auf, das heißt, sie sind mit einem Proton verknüpft.
Im Bereich der Aliphaten zwischen δ =-22.45 ppm und -39.25 ppm sieht man 8 Peaks. Sie spalten alle im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum in Triplette auf. Es muß sich also um CH_2-Gruppen handeln, was in Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur ist.

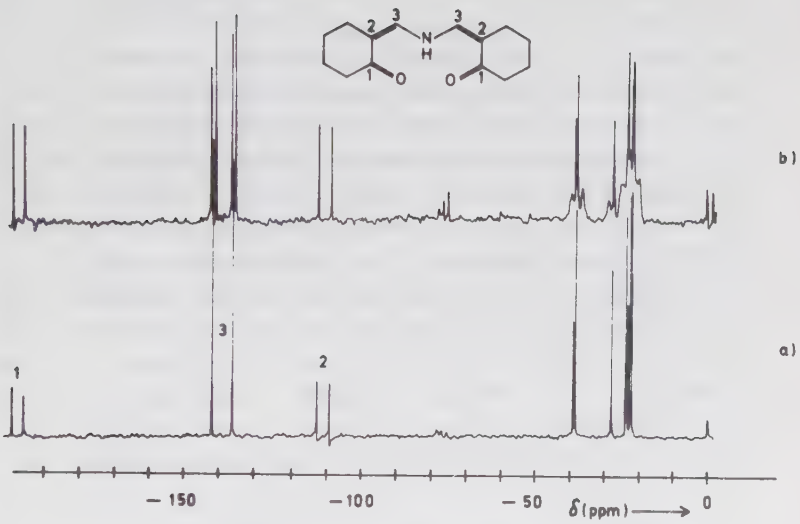


Abb. 24 PFT-$^{13}C\{^1H\}$-NMR-Spektrum von N-Bis-methylencyclohexan-2-on (25)
a) ^1H-breitbandentkoppelt
b) off-resonance-^1H-teilentkoppelt

8.2. ^1H-NMR-Spektrum

Das Protonenspektrum gibt einige Rätsel auf. Sicher ist die Zuordnung des NH-Protons bei 11.45 ppm. Auch der cycloaliphatische Teil bei 0.9 ppm und 1.2 ppm entspricht den erwarteten Werten.
Bei etwa 6.6. ppm und 7.2 ppm findet man zwei Dubletts, von denen das letztere durch Fernkoppelung in ein Triplett aufspaltet. Mißt man die beiden Kopp-

lungskonstanten, so ergibt sich eine Differenz von 2 Hz, d.h. die beiden Signale gehören nicht zum gleichen koppelnden Spinsystem. Der Abstand der beiden Dubletts beträgt nur 38 Hz. Es würde daher beim Vorliegen einer Kopplung bereits der Fall eines AB-Systems zutreffen. Dies ist nicht der Fall. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß vier olefinische Protonen vorliegen. Die Integration des Spektrums ergibt aber sicher, daß jedes Dublett nur einem Proton entspricht. Außerdem schließt das ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb.24) eindeutig aus, daß vier olefinische, mit Protonen verknüpfte Kohlenstoffe vorliegen. Eine mögliche Erklärung wäre die, daß cis-trans Isomere vorliegen. Die Dublettaufspaltung der olefinischen Protonen rührt dann von einer Kopplung mit dem Proton am Stickstoffatom her. Man findet deshalb dieses Signal auch in ein Triplett aufgespalten. Die Fernkopplung des Dubletts bei δ = 7.2 ppm stammt von der trans-Form, da hier eher eine Allylkopplung mit den CH_2-cycloaliphatischen Protonen möglich ist als in der cis-Form.

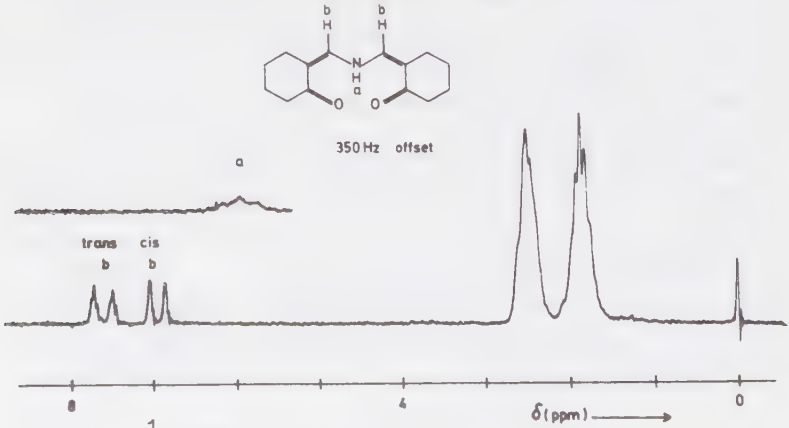
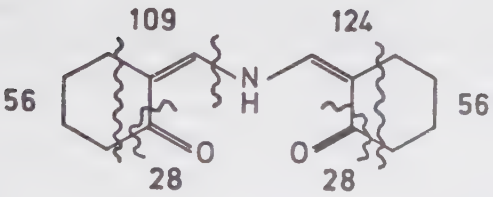


Abb. 25 ^{1}H-NMR-Spektrum von N-Bismethylencyclohexan-2-on (25)

8.3. IR-Spektrum

Im IR-Spektrum findet man zwischen 2500 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} eine breite Bande, welche der NH-Schwingung zuzuordnen ist. Sie erscheint aufgrund der möglichen Chelatbildung sehr stark verbreitert. Man sieht bei 1670 cm^{-1} die Carbonylbande, ein Wert, wie man ihn für konjugierte Carbonyle erwartet. Weiter fallen unterhalb 850 cm^{-1} zwei Deformationsschwingungen auf, die durch die CH "out of plane"-Schwingung des olefinischen Anteils verursacht werden.

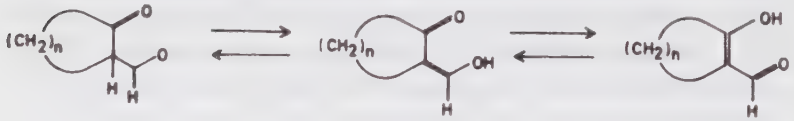
8.4. Massenspektrum



Der Molekülpeak M^+ = 233 erscheint mit 100 %. Weiter findet man M^+ -28 (Abspaltung von CO), was sich mit der Struktur deckt. Die Abspaltung von 56 Masseneinheiten könnte dem Austritt eines C_4-alicyclischen Teils zuzuschreiben sein. Es treten zwei intensive Bruchstücke mit den Massen 124 und 109 auf. Dies ist dem Bruch der CN-Einfachbindung zuzuordnen. Das Bruchstück mit der Masse 109 ist metastabil und spaltet CO ab, was durch das Übergangssignal bei 60,5 verifiziert wird.

9. Zur Tautomerie von 2-Hydroxymethylen-cycloalkanonen

Für 2-Hydroxymethylencycloalkanone (27a-f) sind folgende Tautomere denkbar:



(I) (II) (III)

n = 3,4,5,6,9,10 (27a-f)

Die Frage der Struktur dieser Verbindungen war bisher nicht widerspruchsfrei geklärt [49,73-76].
Aus diesem Grund wurden eine Anzahl von 2-Hydroxymethylencycloalkanonen (27a-f) ^{13}C-spektroskopisch untersucht und 2-Hydroxymethylencyclohexanon (27b) einer ^{13}C-NMR-Tieftemperaturmessung unterzogen. Es ergab sich folgendes: Im Bereich der olefinischen- und Carbonylkohlenstoffe sieht man bei Zimmertemperatur drei Signale. Somit scheidet die Struktur (I) aus, da hier nur zwei Signale im Bereich sp^2-hybridisierter C-Atome zu finden wären. Im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum erscheint für ein C-Atom ein Dublett, d.h. es ist mit einem Proton verknüpft. Lägen die Tautomeren (II) und (III) vor, so müßten sich sechs Signale finden lassen, da die drei Signale bei tiefem Feld des Tautomeren (II) sich von denen des Tautomeren (III) in ihren ^{13}C-chemischen Verschiebungen unterscheiden würden. Die 2-Hydroxymethylenverbindungen (27a-f) existieren also entweder nur in einer Form oder in zwei Tautomeren, welche sich bei Zimmertemperatur so schnell ineinander

umwandeln, daß nur ein gemitteltes Signal beobachtet werden kann. Zur Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten wurde am 2-Hydroxymethylencyclohexanon (27b) eine Tieftemperatur-^{13}C-NMR-Messung durchgeführt, um das vielleicht vorhandene Gleichgewicht einzufrieren oder zumindest eine Verlangsamung des Protonenaustausches zu erzielen, was durch eine Linienverbreiterung zu erkennen wäre. Die Messungen ergaben eindeutig, daß bei 2-Hydroxymethylencyclohexanon (27b) und dessen höheren Ringhomologen nur eine Form vorliegt und zwar die Hydroxymethylenform (II). Bei tiefen Temperaturen wurde weder eine Aufspaltung der Signale noch eine Linienverbreiterung beobachtet. Was sich ergab, war eine Temperaturabhängigkeit des Carbonyl- und des Enolkohlenstoffsignals; die übrigen C-Atome veränderten ihre Lage praktisch nicht.
Aus Abb. 26 ist zu entnehmen, daß bei tiefen Temperaturen sich das Enolkohlenstoffatom (Dublett im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum) nach tieferem Feld verschiebt. Das Carbonyl-C-Atom (Singulett im "off-resonance"-^{1}H-entkoppelten Spektrum) zeigt den umgekehrten Effekt und verschiebt sich nach höherem Feld. Nicht nur die Temperatur, sondern auch die Ringgröße hat einen Einfluß auf die ^{13}C-chemischen Verschiebungen des Carbonyl- und Enol-C-Atoms. In Abb. 27 sind die ^{13}C-chemischen Verschiebungen des Carbonyl- und des Enolkohlenstoffatoms gegen die Ringgröße aufgetragen. Mit steigender Ringgröße verschiebt sich das Carbonylsignal (Singulett im "off-resonance"-Spektrum) nach höherem Feld und das Enolsignal (Dublett im "off-resonance"-Spektrum) nach tieferem Feld. Hydroxymethylencyclohexanon (27b) ist eine Ausnahme. Betrachtet man hingegen Hydroxymethylencampher [77], der ein überbrücktes Hydroxymethylencyclohexanon darstellt, so findet man chemi-

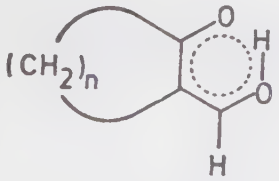
sche Verschiebungen des Carbonyl- (δ=-210.95 ppm) und Enolkohlenstoffatoms (δ=-147.60 ppm), wie sie ähnlich zu erwarten wären. 2-Hydroxymethylencyclopentanon (27a) ist ebenfalls ein Sonderfall. Dies ist das einzige 2-Hydroxymethylencycloalkanon, das in zwei Tautomeren vorliegt [74].

Die Erklärung dieser Ergebnisse stößt auf einige Schwierigkeiten. Eine Möglichkeit wäre, die unterschiedlichen ^{13}C-chemischen Verschiebungen, sowohl bei der Temperaturabhängigkeit des 2-Hydroxymethylencyclohexanon-Spektrums als auch bei der Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen von der Ringgröße, auf eine verschieden starke Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonylsauerstoff und der Enolhydroxygruppe zurückzuführen. In diesem Sinne wurden auch die ^{1}H-NMR-Spektren gedeutet [74,78]. Je stärker die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ist, desto mehr verschiebt sich das ^{1}H-NMR-Signal des Enol-CH-Protons nach tieferem Feld. Nun ist aber bekannt [79], daß in der ^{13}C-NMR-Spektroskopie die Verhältnisse umgekehrt liegen. Zieht man als Modellsubstanzen o-Hydroxybenzaldehyd (intramolekulare Wasserstoffbrücke möglich) und m-Hydroxybenzaldehyd (intramolekulare Wasserstoffbrücke nicht möglich) heran, so ergeben sich für die ^{13}C-chemischen Verschiebungen folgende Werte:

o-Hydroxybenzaldehyd, Carbonyl-C-Atom δ=-197.20 ppm
m-Hydroxybenzaldehyd, Carbonyl-C-Atom δ=-193.60 ppm

Durch die Wasserstoffbrücke wird also der Carbonylkohlenstoff zusätzlich entschirmt, was sich durch eine Tieffeldverschiebung bemerkbar macht. Das bei den untersuchten Hydroxymethylenverbindungen (27a-f) gefundene Ergebnis (Tab. 18 und Tab. 19) widersprechen aber den bei den verschiedenen Hydroxybenzaldehyden gefundenen Werten. So kann z.B. Hydroxymethylencyclohexanon sehr wohl eine Wasserstoff-

brücke bilden [80,81]. Die ^{13}C-chemischen Verschiebungen zeigen aber ausgeprägt den umgekehrten Effekt (Hochfeldverschiebung für das Carbonyl-, Tieffeldverschiebung für das Enol-C-Atom). Es muß also nach einer anderen Erklärung gesucht werden, oder das Modell der Wasserstoffbrücke muß verfeinert werden. Wäre es nicht möglich den Kurvenverlauf in Abb. 26 und Abb. 27 mit der unterschiedlich starken, intramolekularen Chelatbildung dieser Verbindungen zu begründen? Für diese würden ähnliche Bedingungen gültig sein wie für Wasserstoffbrücken, nämlich geringe Verzerrung der Winkel und Bindungslängen als auch möglichst ebener Bau des Chelats. Man könnte dann postulieren: Je stärker die Tendenz ist ein Chelat zu bilden, desto mehr verschiebt sich das Signal des Enol-C-Atoms nach tieferem und jenes des Carbonyl-C-Atoms nach höherem Feld. Die durch die Wasserstoffbrücke verursachte Entschirmung des Carbonyl-C-Atoms würde also durch die Chelatbildung mehr als kompensiert werden durch eine starke Abschirmung dieses Kohlenstoffs.



Betrachtet man die Abb. 26 unter diesem Blickwinkel, dann ergibt sich folgendes: Mit steigender Temperatur verliert 2-Hydroxymethylencyclohexanon die Möglichkeit, ein Chelat auszubilden.
Für Abb. 27 gilt: Mit zunehmender Ringgröße nimmt die Tendenz der Chelatringbildung zu. 2-Hydroxymethylencyclohexanon (27b) fällt aus der Reihe, da

Tab. 18 ^{13}C-chemische Verschiebungen in Abhängigkeit von der Temperatur für 2-Hydroxymethylencyclohexanon (27b)

Temperatur (in °C)	Enol-C (δ=-ppm)	Carbonyl-C (δ=-ppm)	Olefin-C (δ=-ppm)
-80	190.95	182.90	108.75
-50	189.90	183.40	108.75
-20	188.90	184.15	108.95
+10	187.95	184.60	108.85
+30	187.60	184.90	108.95
+50	186.75	185.15	108.85

Tab. 19 ^{13}C-chemische Verschiebungen in Abhänigkeit von der Ringgröße für die 2-Hydroxymethylencycloalkanone (27a-f)

Ringgröße (n + 2)	Enol-C (δ=-ppm)	Carbonyl-C (δ=-ppm)	Olefin-C (δ=-ppm)
3	158.20	209.75	113.10
4	187.40	184.90	109.00
5	171.00	204.00	114.70
6	179.55	194.65	112.10
9	184.40	192.15	112.95
10	187.00	190.10	112.00

Spektroskopiebedingungen: 25 Vol.%ige Deuteriochloroformlösungen gegen internes Tetramethylsilan.

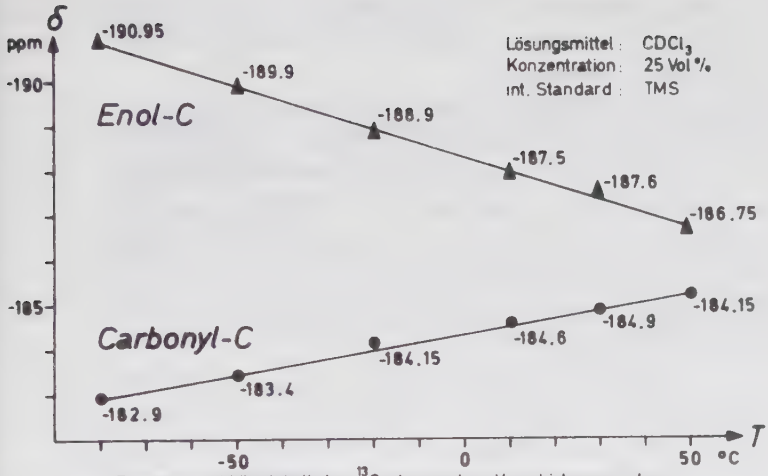


Abb. 26 Temperaturabhängigkeit der ^{13}C-chemischen Verschiebungen des 2-Hydroxymethylencyclohexanons

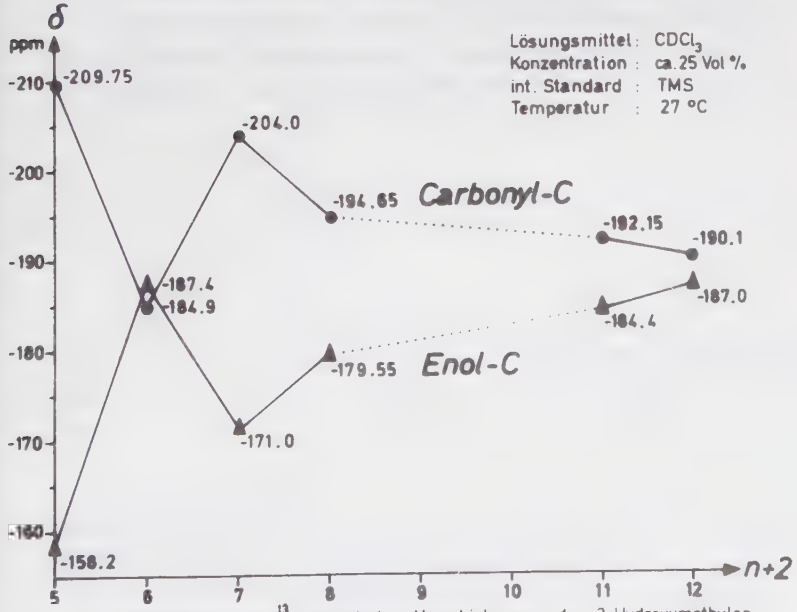


Abb. 27 Abhängigkeit der ^{13}C-chemischen Verschiebungen der 2-Hydroxymethylen-cycloalkanone von der Ringgröße

hier bekannterweise [80,81] besonders günstige Verhältnisse in Bezug auf Winkel- und Bindungslängenverzerrungen herrschen.
Die bei der Protonenresonanz gefundene lineare Abhängigkeit der Kopplungskonstanten J_{CH-OH} von den ^{1}H-chemischen Verschiebungen des Enol-CH-Signals [82], läßt sich nicht auf die ^{13}C-NMR-Spektroskopie übertragen. Man findet im gekoppelten Spektrum für die Kopplungskonstante von CH des Enolkohlenstoffatoms den bei allen Ringgrößen konstanten Wert von J_{CH}= 173 Hz.
Die 2-Hydroxymethylencycloalkanone (27a-f) wurden nach bekannter Vorschrift durch Claisenkondensation [49] der Cycloalkanone mit Ameisensäureäthylester dargestellt.

Weitere Ausführungen zur Struktur und Reaktivität von 2-Hydroxymethylen- und 2-Aminomethylencycloalkanonen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es sei hier auf die zusammenfassende Darstellung dieses Fragenkomplexes hingewiesen [25].

C BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Physikalische Methoden zur Charakterisierung der dargestellten Verbindungen

a) Schmelzpunkte
Die Schmelzpunkte der in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli bestimmt; sie sind nicht korrigiert.

b) Dünnschichtchromatographie
Für die Dünnschichtchromatographie wurde als Trägerschicht Kieselgel F_{254} (E. Merk) verwendet. Für die Pyrido 2,3-d pyrimidine wurde als Laufmittel entweder n-Propanol : Wasser : Eisessig (5:4:1) oder Cyclohexan : Chloroform : Eisessig (5:4:1) verwendet, für die Pyridine und Pyrazolo 3,4-b pyridine Benzol : Essigester : Methanol (60:35:5).

c) Infrarotspektren
Die Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit dem Spekrographen Perkin Elmer 21 aufgenommen. Alle Meßwerte sind in cm^{-1} angegeben.

d) Lichtabsorptionsspektren
Die Verbindungen wurden in Äthanol gelöst (1mg/100ml), und die Aufnahme der Spektren erfolgte am Gerät Carry 15 der Fa. Varian.

e) Massenspektren
Die Massenspektren wurden mit einem LKB 9000-Gas-Chromatograph-Mass-Spektrometer aufgenommen. Die Substanzen wurden über den Direkteinlaß eingegeben (Ionisierungsenergie 70 eV).

f) ^{1}H-NMR-Spektren

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-A-NMR-Spektrometer bei 60 MHz und 30 °C aufgenommen. Falls nicht anders erwähnt, wurden die Substanzen in Deuteriochloroform gelöst. Tetramethylsilan diente als interner Standard.

g) Fourier-Transform-^{13}C-Spektren

Die ^{13}C-Spektren wurden mit einem Bruker HFX-90-Multikernspektrometer bei 30 °C aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Proben in Deuteriochloroform gelöst. Tetramethylsilan diente als interner Standard. Zur Interferogrammakkumulierung diente der Datenspeicher und Rechner 1074 der Fa. Fabritec; die Fourier-Transformation wurde mittels eines Computers PDP-8-I der Fa. Digital durchgeführt. Die Impulsbreite betrug 10 sec (für 90 °-Radiofrequenzimpulse), ein Scan erstreckte sich auf 0,4 sec bei 4096 Datenpunkten; es wurde zum Teil bis zur vollen Auslastung des Kernspeichers akkumuliert.

2. Reaktion von 2-Hydroxymethylencycloalkanonen mit Aminocrotonsäurenitril

2.1. 2-Hydroxymethylencycloalkanone (27a-f) [40,41]

1 Mol des Cycloalkanons wird langsam in eine eisgekühlte Suspension von 1,5 l absolutem Äther, 2 Mol Ameisensäureäthylester und 2 Mol Natriummethylat getropft. Das Produkt wird gerührt, dabei färbt sich der Reaktionsansatz gelblich und dickt ein. Nach etwa 24 Stunden wird das Produkt mit Eiswasser zersetzt. Die wässrige alkalische Phase wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Aus den vereinigten alkalischen, wässrigen Phasen wird unter Kühlung die Hydroxymethy-

C BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Physikalische Methoden zur Charakterisierung der dargestellten Verbindungen

a) Schmelzpunkte
Die Schmelzpunkte der in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli bestimmt; sie sind nicht korrigiert.

b) Dünnschichtchromatographie
Für die Dünnschichtchromatographie wurde als Trägerschicht Kieselgel F_{254} (E. Merk) verwendet. Für die Pyrido 2,3-d pyrimidine wurde als Laufmittel entweder n-Propanol : Wasser : Eisessig (5:4:1) oder Cyclohexan : Chloroform : Eisessig (5:4:1) verwendet, für die Pyridine und Pyrazolo 3,4-b pyridine Benzol : Essigester : Methanol (60:35:5).

c) Infrarotspektren
Die Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit dem Spekrographen Perkin Elmer 21 aufgenommen. Alle Meßwerte sind in cm^{-1} angegeben.

d) Lichtabsorptionsspektren
Die Verbindungen wurden in Äthanol gelöst (1mg/100ml), und die Aufnahme der Spektren erfolgte am Gerät Carry 15 der Fa. Varian.

e) Massenspektren
Die Massenspektren wurden mit einem LKB 9000-Gas-Chromatograph-Mass-Spektrometer aufgenommen. Die Substanzen wurden über den Direkteinlaß eingegeben (Ionisierungsenergie 70 eV).

f) ^{1}H-NMR-Spektren
Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-A-NMR-Spektrometer bei 60 MHz und 30 °C aufgenommen. Falls nicht anders erwähnt, wurden die Substanzen in Deuteriochloroform gelöst. Tetramethylsilan diente als interner Standard.

g) Fourier-Transform-^{13}C-Spektren
Die ^{13}C-Spektren wurden mit einem Bruker HFX-90-Multikernspektrometer bei 30 °C aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Proben in Deuteriochloroform gelöst. Tetramethylsilan diente als interner Standard. Zur Interferogrammakkumulierung diente der Datenspeicher und Rechner 1074 der Fa. Fabritec; die Fourier-Transformation wurde mittels eines Computers PDP-8-I der Fa. Digital durchgeführt. Die Impulsbreite betrug 10 sec (für 90 °-Radiofrequenzimpulse), ein Scan erstreckte sich auf 0,4 sec bei 4096 Datenpunkten; es wurde zum Teil bis zur vollen Auslastung des Kernspeichers akkumuliert.

2. Reaktion von 2-Hydroxymethylencycloalkanonen mit Aminocrotonsäurenitril

2.1. 2-Hydroxymethylencycloalkanone (27a-f) [40,41]

1 Mol des Cycloalkanons wird langsam in eine eisgekühlte Suspension von 1,5 l absolutem Äther, 2 Mol Ameisensäureäthylester und 2 Mol Natriummethylat getropft. Das Produkt wird gerührt, dabei färbt sich der Reaktionsansatz gelblich und dickt ein. Nach etwa 24 Stunden wird das Produkt mit Eiswasser zersetzt. Die wässrige alkalische Phase wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Aus den vereinigten alkalischen, wässrigen Phasen wird unter Kühlung die Hydroxymethy-

lenverbindung (27a-f) mit 20 %iger Salzsäure ausgefällt. Die saure Lösung wird mehrmals ausgeäthert und die vereinigten ätherischen Lösungen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Absaugen wird das Magnesiumsulfat mehrmals mit Äther gewaschen und der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen, und das verbleibende Öl im Wasserstrahlvakuum destilliert.

2.2. 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkeno-pyridine (3a-c)
Variante a: 0,1 Mol Hydroxymethylencycloalkanon wird mit 0,1 Mol Aminocrotonsäurenitril 8 Stunden bei 90 °C unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit kalter, halbkonzentrierter Salzsäure behandelt und von Ungelöstem abgesaugt. Beim Neutralisieren mit Soda fällt das gewünschte Produkt aus, welches abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wird. Die 2-Methyl-3-cyano-5,6-cycloalkeno-pyridine werden über Phosphopentoxid bei 15 Torr getrocknet.
Variante b: 0,1 Mol Hydroxymethylencycloalkanon wird zusammen mit 0,1 Mol Aminocrotonsäurenitril in 50 ml n-Propanol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie unter a. aufgearbeitet.

2.2.1. 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclopenteno-pyridin (3a)
Dargestellt nach Variante b.
Ausbeute: 20 %
weiße Kristalle
Schmelzpunkt: 98 °C
$C_9H_{10}N_2$ (158,2)
Massenspektrum: M^+ = 158 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,92	6,37	17,71
% gefunden:	74,47	6,53	17,38

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 284 (0,526) 229 (0,777)

2.2.2. 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclohexeno-pyridin (3b)

Dargestellt nach Variante a.

Ausbeute: 30 %

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 105 °C

$C_{11}H_{12}N_2$ (172,23)

Massenspektrum: M^+ = 172 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	76,71	7,02	16,26
% gefunden:	76,16	7,15	15,98

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 282 (1,10) 228 (0,662)

2.2.3. 2-Methyl-3-cyano-5,6-cyclohepteno-pyridin (3c)

Dargestellt nach Variante a.

Ausbeute: 40 %

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 118 °C

$C_{12}H_{14}N_2$ (186,26)

Massenspektrum: M^+ = 186 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	77,38	7,58	15,04
% gefunden:	77,55	7,37	15,30

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 278 (0,628) 230 (0,990)

3. Reaktion von 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron mit Aminocrotonsäurenitril

3.1. 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5)[32,47,48]

Eine Lösung von 10 g epi-Androsteron (4) in 80 g absolutem Äthylformiat wird zu einer Suspension von 5 g kristallalkoholfreiem Natriummethanolat in 120 ml absolutem Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad unter N_2-Atmosphäre 12 Stunden gerührt und anschließend mit Eiswasser versetzt. Die wässrige, alkalische Phase äthert man mehrmals aus, um noch eventuell vorhandenes Ausgangsprodukt zu entfernen. Aus der verblei-

benden wässrig-alkalischen Phase wird unter intensiver Kühlung durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5) ausgefällt. Das Rohprodukt reinigt man durch Umfällen, indem man in kalter 5 %iger Kalilauge löst und mit halbkonzentrierter Salzsäure unter Kühlung ausfällt. Die Umkristallisation erfolgt aus Essigester. Das 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5) wird über Kaliumhydroxyd bei 15 Torr getrocknet.

Rohbausbeute: 7,8 g
weiße, elektrostatisch aufladbare Kristalle
Schmelzpunkt: 228 °C
$C_{20}H_{30}O_3$ (318,4)
Massenspektrum: M^+ = 318 (100 %)

Analyse:	C	H
% berechnet:	75,43	9,49
% gefunden:	75,27	9,33

3.2. 2-Methyl-3-cyano-5,6-[16,17-(3ß-acetoxy-5-androst-16-eno)]pyridin (6)

0,01 Mol 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron (5) und 0,01 Mol Aminocrotonsäurenitril (2) werden in 30 ml Eisessig 24 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird unter Eiskühlung mit Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert, ausgeäthert und von eventuell Ungelöstem abfiltriert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Magnesiumsulfat wird der Äther abgezogen und das verbleibende Öl in der Hitze mit Äthanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Im Kühlschrank fällt das Produkt dann kristallin aus. Die gelblichen Kristalle werden abgesaugt, aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und über Phosphorpentoxid bei 15 Torr getrocknet.

Ausbeute: 60 %
gelbliche Kristalle
Schmelzpunkt: 190 °C
$C_{26}H_{34}N_2O_2$ (406,57)
Massenspektrum: M^+ = 406 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	76,81	8,43	6,89
% gefunden:	75,93	8,48	6,27

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 232 (0,57) 282 (0,705)

4. Reaktion von 2-Hydroxymethylentestosteron bzw. 2-Aminomethylentestosteron mit 4-Aminouracilen

4.1. 2-Hydroxymethylentestosteron (9)[37,50]

Zu einer Lösung von 10 g Testosteron in 150 ml absolutem Benzol und 40 ml Äthylformiat werden unter Eiskühlung und Rühren 5 g Natriummethanolat gegeben. Man läßt den Reaktionsansatz einen Tag lang unter N_2-Atmosphäre stehen. Anschließend zersetzt man mit 400 ml Eiswasser, trennt die Phasen und äthert die wässrige Phase dreimal aus. Die wässrige Phase wird langsam in der Kälte mit halbkonzentrierter Salzsäure bis pH 7 angesäuert. Das ausgefallene freie Enol wird in kalter 5 %iger Kalilauge aufgelöst und erneut bis pH 7 angesäuert und abgesaugt. Die gelben Kristalle des Hydroxymethylentestosterons (9) werden bei Zimmertemperatur im Wasserstrahlvakuum über Kaliumhydroxyd getrocknet.

4.2. 2-Aminomethylentestosteron (10) [37]

5 g 2-Hydroxymethylentestosteron werden in 100 ml Chloroform gelöst. In die Lösung wird unter Kühlung auf -10 °C und Rühren 5 Stunden lang gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Der entstandene feine, gelbe Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit wenig kaltem, absolutem Äther gewaschen.

4.3. 6,7-[2,3-(17ß-Hydroxyandrosta-2,4-dieno)]-pyrido[2,3-d]pyrimidine (12a-c) [37]

0,01 Mol 4-Aminouracil (11a-c) werden unter Rühren und Erhitzen in 300 ml eines Gemisches aus Eisessig und Wasser (1:10) gelöst. In die auf etwa 40 °C abgekühlte Lösung wird eine gesättigte äthanolische Lösung von 0,01 Mol 2-Hydroxymethylentestosteron (9) oder 0,01 Mol frisch hergestelltem 2-Aminomethylentestosteron (10) gegeben. Nach kurzem Erhitzen unter Rückfluß kristallisieren die Verbindungen (12a-c) aus. Der Niederschlag wird nach etwa zehnstündigem Erhitzen heiß abfiltriert, mit heißer Essigsäure, etwas Methanol und Äther gewaschen. (12a,b) werden aus Dimethylsulfoxid/Aceton und (12c) aus reinem Dimethylsulfoxid umkristallisiert und ausgiebig mit Äther gewaschen. Die Verbindungen (12a-c) werden bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxid bei 15 Torr getrocknet.

4.3.1. 6,7-[2,3-(17ß-Hydroxyandrosta-2,4-dieno)]-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (12a)

Ausbeute: 60 %
bräunlich-gelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 315 °C (Z.)
$C_{24}H_{29}N_3O_3$ (407,5)
Massenspektrum: M^+ = 407 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	70,74	7,17	10,31
% gefunden:	70,18	7,25	10,58

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 253 (0,58) 345 (0,56)

4.3.2. 6,7-[2,3-(17ß-Hydroxyandrosta-2,4-dieno)]-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-thion-4-on (12b)

Ausbeute: 50 %
gelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 305 °C (Z.)
$C_{24}H_{29}N_3O_2S$ (423,5)
Massenspektrum: M^+ = 423 (100 %)

Analyse:	C	H	N	S
% berechnet:	68,07	6,90	9,92	7,56
% gefunden:	67,51	6,98	9,95	7,45

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 272 (2,6) 362 (1,24)

4.3.3. 6,7-[2,3-(17ß-Hydroxyandrosta-2,4-dieno)]-pyrido[2,3-d]1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-imin-4-on (12c)

Ausbeute: 55 %
gelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 375 °C (Z.)
$C_{24}H_{30}N_4O_2$ (406,5)
Massenspektrum: M^+ = 406 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	70,92	7,44	13,84
% gefunden:	70,18	7,82	13,25

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 271 (2,22) 357 (1,05)

5. Reaktion von 2-Hydroxymethylentestosteron mit 5-Aminopyrazolen

5.1. 5,6-[2,3-(17ß-Acetoxyandrosta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (15a-d)[38]

0,01 Mol 2-Hydroxymethylentestosteron (9) werden zusammen mit 0,01 Mol 5-Aminopyrazol (14a-d) in 30 ml Eisessig 48 Stunden am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit

Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Äther abgezogen und das zurückbleibende Öl aus Äthanol/Wasser oder Aceton/Wasser umkristallisiert. Die Derivate (15a-d) werden bei Zimmertemperatur im Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

5.1.1. 1N-Phenyl-3-methyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (15a)

Ausbeute: 41 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 160 °C
$C_{32}H_{37}N_3O_2$ (495,5)
Massenspektrum: M^+ = 495 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	77,47	7,46	8,48
% gefunden:	76,97	7,41	8,62

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 308 (1,64) 242 (2,48)

5.1.2. 1N-Phenyl-5,6- 2,3-(17ß-acetoxyandrosta-2,4-dieno) -1H-pyrazolo 3,4-b -pyridin (15b)

Ausbeute: 38 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 263 °C
$C_{31}H_{35}N_3O_2$ (481,5)
Massenspektrum: M^+ = 481 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	77,63	6,94	8,76
% gefunden	76,79	7,04	9,10

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 307 (2,58) 258 (3,65)

5.1.3. 1N-Methyl-3-methyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (15c)

Ausbeute: 46 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 218 °C
$C_{27}H_{35}N_3O_2$ (433,5)
Massenspektrum: M^+ = 433 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,14	7,70	9,74
% gefunden:	74,74	8,19	9,44

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 333 (0,99) 308 (1,26) 242 (1,99)

5.1.4. 1N-Äthyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxyandrosta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15d)

Ausbeute: 42 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 180 °C
$C_{27}H_{35}N_3O_2$ (433,5)
Massenspektrum: M^+ = 433 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,14	7,70	9,74
% gefunden:	75,37	8,09	9,55

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 329 (1,12) 301 (1,40) 234 (2,22)

6. Reaktion von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion mit 5-Aminopyrazolen

6.1. 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion (17)[63,64]

Eine Lösung von 5,25 g (0,02 Mol) 5α-Androsta-3,17-dion (16) in 22ml Äthylformiat und 50ml Benzol

Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Äther abgezogen und das zurückbleibende Öl aus Äthanol/Wasser oder Aceton/Wasser umkristallisiert. Die Derivate (15a-d) werden bei Zimmertemperatur im Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

5.1.1. 1N-Phenyl-3-methyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (15a)

Ausbeute: 41 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 160 °C
$C_{32}H_{37}N_3O_2$ (495,5)
Massenspektrum: M^+ = 495 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	77,47	7,46	8,48
% gefunden:	76,97	7,41	8,62

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 308 (1,64) 242 (2,48)

5.1.2. 1N-Phenyl-5,6- 2,3-(17ß-acetoxyandrosta-2,4-dieno) -1H-pyrazolo 3,4-b -pyridin (15b)

Ausbeute: 38 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 263 °C
$C_{31}H_{35}N_3O_2$ (481,5)
Massenspektrum: M^+ = 481 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	77,63	6,94	8,76
% gefunden	76,79	7,04	9,10

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 307 (2,58) 258 (3,65)

5.1.3. 1N-Methyl-3-methyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxy-androsta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (15c)

Ausbeute: 46 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 218 °C
$C_{27}H_{35}N_3O_2$ (433,5)
Massenspektrum: M^+ = 433 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,14	7,70	9,74
% gefunden:	74,74	8,19	9,44

UV: $\lambda_{max}(\varepsilon_{max}\cdot 10^{-4})$ 333 (0,99) 308 (1,26)
242 (1,99)

5.1.4. 1N-Äthyl-5,6-[2,3-(17ß-acetoxyandrosta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15d)

Ausbeute: 42 %
hellgelbe Kristalle
Schmelzpunkt: 180 °C
$C_{27}H_{35}N_3O_2$ (433,5)
Massenspektrum: M^+ = 433 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,14	7,70	9,74
% gefunden:	75,37	8,09	9,55

UV: $\lambda_{max}(\varepsilon_{max}\cdot 10^{-4})$ 329 (1,12) 301 (1,40)
234 (2,22)

6. Reaktion von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion mit 5-Aminopyrazolen

6.1. 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion (17)[63,64]

Eine Lösung von 5,25 g (0,02 Mol) 5α-Androsta-3,17-dion (16) in 22ml Äthylformiat und 50ml Benzol

wird unter Eiskühlung und starkem Rühren zu einer Suspension von 3 g Natriummethanolat in 150 ml absolutem Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden unter N_2-Atmosphäre gerührt und anschließend mit Eiswasser zerstzt. Die wässrige, alkalische Phase wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, um noch eventuell vorhandenes Ausgangssteroid zu entfernen. Aus der verbleibenden, wässrigen Phase wird unter Eiskühlung durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure das 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion (17) ausgefällt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung in kalter 5 %iger Kalilauge gelöst und erneut mit halbkonzentrierter Salzsäure ausgefällt. Nach dem Absaugen und Trocknen über Kaliumhydroxyd wird aus viel Essigester umkristallisiert. Das Endprodukt (17) wird bei Zimmertemperatur und 15 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 60 %
weiße Kristalle
Schmelzpunkt: 153 °C

6.2. 5,6-[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (18a-b)

0,005 Mol (1,73 g) 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion (17) werden zusammen mit 0,005 Mol 5-Aminopyrazol (14a,d) 72 Stunden in 30 ml Eisessig unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Reaktionsansatz in 200 ml Eiswasser eingerührt. Der entstehende, bräunliche Niederschlag wird abgesaugt und mit Natriumhydrogenkarbonatlösung neutral gewaschen. Nach dem Trokknen über Phosphorpentoxid kristallisiert man aus Äthanol/Wasser um.Die Derivate (18a-b) werden bei Zimmertemperatur und 15 Torr über Phosphorpentoxid. getrocknet.

6.2.1. 1N-Phenyl-3-methyl-5,6-[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin (18a)

Ausbeute: 25 %
gelbliche Kristalle
Schmelzpunkt: 210 °C
$C_{41}H_{42}N_6$ (618,8)
Massenspektrum: M^+ = 618 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	79,58	6,84	12,58
% gefunden:	78,44	6,93	12,34

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 319 (1,53) 261 (6,05)

6.2.2. 1N-Äthyl-5,6-[2,3-16,17-(5α-androsta-2,16-dieno)]-bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (18b)

Ausbeute: 50 %
gelbliche Kristalle
Schmelzpunkt: 225 °C
$C_{31}H_{42}N_6$ (494,7)
Massenspektrum: M^+ = 494 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	75,27	7,74	16,99
% gefunden:	74,91	7,80	16,57

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 309 (1,53) 275 (1,21)
217 (4,75)

7. Reaktion von 2-Aminomethylencycloalkanonen mit Guanidin

7.1. 2-Aminomethylencycloalkanone (19a-d)[70,71]

0,5 Mol frisch destillierter 2-Hydroxymethylenverbindung werden in 750 ml Chloroform und 135 ml Äther gelöst. In diese Lösung wird unter Kühlung auf -10 °C und Rühren 5 Stunden lang gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Nach kurzer Zeit beginnt

ein feiner, weißer Niederschlag auszufallen, der abfiltriert und zweimal mit kaltem Äther gewaschen wird. Läßt man die weißen Kristalle der Verbindungen (19a-d) an der Luft stehen, dann färben sie sich gelblich und werden ölig.

7.2. 2-Amino-5,6-cycloalkeno-pyrimidine (21a-d)
Zu einer Lösung von 0,1 Mol 2-Aminomethylenverbindung (19a-d) und 0,15 Mol Guanidinhydrochlorid (20) in 50 ml Äthanol wird unter Kühlung im Eisbad und starkem Rühren portionsweise 0,2 Mol Natriummethanolat gegeben. Anschließend wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, weitere 50 ml Äthanol zugegeben und heiß abfiltriert. Der Rückstand wird zweimal mit 50 ml Äthanol ausgekocht und die äthanolischen Lösungen vereinigt, aus der sich dann im Kühlschrank kristalline Produkte (21a-d) abscheiden. Sie liefern nach dem Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle weiße Kristalle. Die Derivate (21a-d) werden bei Zimmertemperatur und 15 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet.

7.2.1. 2-Amino-5,6-cyclohexeno-pyrimidin (21a)
Ausbeute: 80 %
weiße Kristalle
Schmelzpukt: 213 °C
Pikrat: 237 °C
$C_8H_{11}N_3$ (149,2)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	64,52	7,41	28,19
% gefunden:	64,43	7,49	28,37

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 305 (0,279) 228 (1,445)

7.2.2. 2-Amino-5,6-cyclohepteno-pyrimidin (21b)
Ausbeute: 75 %
weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 155 °C
Pikrat: 231 °C
$C_9H_{13}N_3$ (163,2)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	66,38	7,98	25,71
% gefunden:	66,20	8,03	25,85

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 305 (0,312) 230 (1,80)

7.2.3. 2-Amino-5,6-cycloocteno-pyrimidin (21c)
Ausbeute: 70 %
weiße Kristalle
Schmelzpunkt: 183 °C
Pikrat: 229 °C
$C_{10}H_{15}N_3$ (177,2)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	67,82	8,51	23,72
% gefunden:	67,96	8,51	23,69

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 305 (0,291) 230 (1,68)

7.2.4. 2-Amino-5,6-cyclododeceno-pyrimidin (21d)
Ausbeute: 65 %
weiße Kristalle
Schmelzpunkt: 199 °C
Pikrat: 185 °C
$C_{14}H_{23}N_3$ (233,2)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	72,12	9,91	18,02
% gefunden:	71,93	9,78	17,71

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-4}$) 305 (0,33) 230 (1,78)

8. Reaktion von 2-Hydroxymethylencyclohexanon mit Aminocrotonsäureäthylester

8.1. Aminocrotonsäureäthylester (23) [72]

Durch eine Lösung von 26 g (0,2 Mol) Acetylessigsäureäthylester in 200 ml absolutem Äther wird bei

-10 °C drei Stunden Ammoniakgas geleitet. Der ausgefallene weiße Niederschlag wird rasch abgesaugt und kurz mit kaltem,absolutem Äther gewaschen und sofort weiterverarbeitet.

8.2. N-Bismethylencyclohexan-2-on (25)
Variante a: Eine Mischung von je 20 g gut gekühltem Hydroxymethylencyclohexanon (24) und Aminocrotonsäureäthylester (23) wird zuerst einen Tag bei -15 °C und dann weitere zehn Tage bei +3 °C gehalten. Nach einigen Tagen wird die Lösung durch das entstandene Wasser trüb und es beginnt die Abscheidung von hellroten Kristallen. Nach dem Absaugen des Niederschlags wird aus Äthanol umkristallisiert.
Variante b: Äquimolare Mengen von (23) und (24) werden zusammen acht Stunden unter Rühren auf 90 °C erhitzt. Man nimmt in viel Wasser auf und gießt den Reaktionsansatz in verdünnte Salzsäure. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, über Kaliumhydroyd getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Das Derivat (25) wird bei Zimmertemperatur und 15 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: Variante a: 20 %, Variante b: 25 %
glänzende, hellrote Kristalle
Schmelzpunkt: 155 °C
$C_{14}H_{19}NO_2$ (233,2)
Massenspektrum: M^+ = 233 (100 %)

Analyse:	C	H	N
% berechnet:	72,10	8,17	6,28
% gefunden:	72,04	8,24	5,83

UV: λ_{max} ($\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$) 265 (0,81) 294 (0,835)
392 (9,25)

D LITERATURVERZEICHNIS

1) E. Klingsberg, Heterocyclic compounds, Interscience publishers, Inc. New York, part I, chapter II, 355 (1960)
2) H. Henecka, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Springer Verlag Berlin (1950)
3) G.W. Wheland, Advanced organic chemistry second ed. J. Wiley New York 599 (1949)
4) E. Breitmaier, S. Gassenmann, E. Bayer Tedrahedron 26, 5907 (1970)
5) E. Breitmaier, E. Bayer Tedrahedron Letters 38, 3291 (1970)
6) G. Bouchon, K.H. Spohn, E. Breitmaier, Chem. Ber. 106, 1736 (1973)
7) G. Bouchon, Dissertation, Tübingen (1973)
8) A. Dornow, H. Machens, Chem. Ber. 80, 502 (1947)
9) U. Basu, Lieb. Ann. Chem. 530, 131 (1937)
10) U. Basu, Lieb. Ann. Chem. 512, 131 (1934)
11) U. Basu, Lieb. Ann. Chem. 514, 292 (1934)
12) E. Breitmaier, Angew. Chem. 83, 287 (1971)
13) R.K. Robins, G.H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc. 80, 3449 (1958)
14) R. Bernetti, F. Mancini, C.C. Price J. Org. Chem. 27, 2863 (1962)
15) J. Wrtilek, H. Junek, Mh. Chem. 101, 1130 (1970)
16) E. Stark, E. Breitmaier, Tedrahedron 29, 2209 (1973)
17) F.J. Weigert, J. Husar, J.D. Roberts, J. Org. Chem. 38, 1313 (1973)
18) J.B. Häufel, E. Breitmaier, Angew. Chem. 85, 959 (1973)
19) H.K. Sen-Cupta, J. Chem. Soc. 107, 1356 (1915)
20) L.A. Perez, R.P. Mariella, S.M. Mc Elvain, J. Am. Chem. Soc. 69, 2574 (1947)
21) L.J. Binovi, H.G. Arlt, jr., J. Org. Chem. 26, 1656 (1961)

22) A. Dornow, Chem. Ber. 73, 153 (1940)
23) U. Basu, B. Banerjee,
Lieb. Ann. Chem. 516, 243 (1935)
24) J.B. Häufel, Diplomarbeit, Tübingen (1972)
25) E. Breitmaier, G. Bouchon, J.B. Häufel,
H. Pech, K.H. Spohn, E. Stark, unveröffentlicht
26) E. Benary, Chem. Ber. 60, 914 (1927)
27) E. Benary, H. Psille, Chem. Ber. 60, 828 (1927)
28) H.J. Ringold, O. Mancera,
US Pat. 3071577(cl. 260-239.5) (1964)
Chem. Abstr. 61, 4430 g, (1964)
29) P. de Ruggieri, C. Gandolfi, U. Guzzi,
Gazz. Chim. Ital. 96, 152 (1966)
30) J. H. Ackermann, G.O. Potts,
A.L. Beyler, R.O. Clinton,
J. Med. Chem. 7, 238 (1964)
31) A.A. Akhem, A.V. Skorova,
A.V. Kamernitskii, Izv. Akad. Nauk. SSSR
(Ser. Khim.) 8, 1800 (1967)
32) R.O. Clinton,
US Pat. 3398140 (cl. 260-239.5) (1968)
33) A. Dornow, E. Neuse,
Arch. Pharm. 287, 361 (1954)
34) M. Shimizu,G. Ota, K. Ueno, T. Takegoshi,
Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 12, 77 (1964)
35) G. Bouchon, H. Pech, E. Breitmaier,
Chimia 27, 212 (1973)
36) G. Bouchon, H. Pech, E. Stark, E. Breitmaier,
Chem. Ztg. 97, 509 (1973)
37) H. Pech, G. Bouchon, E. Breitmaier,
Chem. Ber. 107, 1389 (1974)
38) J.B. Häufel, H. Pech, E. Breitmaier,
Chem. Ztg. 97, 629 (1973)
39) J.B. Häufel, H. Pech, E. Breitmaier,
unveröffentlicht
40) V. Prelog, L. Ruzicka, O. Metzler,
Helv. Chim. Acta 30, 1883 (1947)

41) C. Ainsworth, Org. Synth. Coll. Vol IV, 536 (1963)
42) E. Breitmaier, G. Jung, W. Voelter, Angew. Chem. 83, 659 (1971)
43) H. Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1965)
44) L. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Steinkopff Verlag Darmstadt (1962)
45) J.H. Noggle, R.E. Schirmer, The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications, Academic Press, New York, London (1971)
46) H. Kienitz, Massenspektrometrie, Verlag Chemie (1968)
47) L. Ruzicka, V. Prelog, J. Battegay, Helv. Chim. Acta 31, 1248 (1948)
48) J.M. Allison, D. Burn, F.K. Butcher, M. T. Davies, V. Petrov, Tedrahedron 23, 1515 (1967)
49) L. Claisen, Lieb. Ann. Chem. 281, 306 (1894)
50) F.C. Weisenborn, D.C. Remy, T.L. Jacobs, J. Am. Chem. Soc. 76,554 (1954)
51) A.J. Jones, D.M. Grant, M.W. Winkley, R.K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 92, 4679 (1970)
52) H.O. Kalinowski,,Dissertation, Tübingen (1973)
53) P.J. Pugmire, D.M. Grant, R.K. Robins, J.W. Rhodes, J. Am. Chem. Soc. 87, 2225 (1965)
54) P.J. Pugmire, D.M. Grant, J. Am. Chem. Soc. 90, 697, 4232 (1968)
55) H,J. Reich, M. Jantelat, M.T. Messe, F.J. Weigert, J.D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 91, 7445 (1969)
56) P.J. Pugmire, D.M. Grant, M.J. Robins, R.K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 91, 6381 (1969)
57) E. Mohr, J. Prakt. Chem. 79, 16 (1909)
58) E.C. Taylor, K.S. Hartke, J. Am. Chem. Soc. 81, 2456 (1959)

59) H. Höhn, Z. Chem. 10, 386 (1970)
60) J.B. Häufel, Dissertation, Tübingen (1974)
61) R.G. Rees, M.J. Green,
J. Chem. Soc. B 387 (1968)
62) P.K. Dalling, D.M. Grant,
J. Am. Chem. Soc. 89, 6612 (1967)
63) P.D. Ruggieri, C. Gandolfi,
D. Chiaramont, U. Guzzi,
Gazz. Chim. Ital. 95, (4), 257 (1965)
64) L.N. Volovelskii,
Zh. Obshd. Khim. 36, 239 (1966)
65) B. Balogh, D.M. Wilson, A.L. Burlingame,
Nature 233, 261 (1971)
66) E. Breitmaier, unveröffentlicht
67) H. Bredereck, R. Gompper, H.G. v. Schuh,
J. Teilig, Angew. Chem. 71, 753 (1959)
68) H. Bredereck, H. Herlinger, J. Renner,
Chem. Ber. 93, 230 (1960)
69) H. Bredereck, H. Herlinger, E.H. Schweizer,
Chem. Ber. 93, 1208 (1960)
70) A.P. Skoldinov, T.V. Protopopova, V.T. Klimko,
USSR-Pat. 136351 (1961);
Chem. Abstr. 56, 3359 (1962)
71) E. Breitmaier, S. Gassenmann,
Chem. Ber. 104, 665 (1971)
72) P.E. Fanta, J. Am. Chem. Soc. 75, 737 (1953)
73) E.W. Garbisch,
J. Am. Chem. Soc. 85, 1696 (1963)
74) I. Deutsch, K. Deutsch,
Tedrahedron Letters 17, 1849 (1966)
75) E.W. Garbisch,
J. Am. Chem. Soc. 87, 505 (1965)

76) R. Goto, J. Miyagi,
Rev. Phys. Chem. Japan 34, 35 (1964)
77) K.H. Spohn, Dissertation, Tübingen (1974)
78) L.W. Reeves,
Can. J. Chem. 35, 1351 (1957)
79) A. Mathias, Tedrahedron 22, 217 (1966)
80) G.A. Russell, E.T. Storm,
J. Am. Chem. Soc. 86, 744 (1964)
81) G.V. Smith, H. Kriloff,
J. Am. Chem. Soc. 85, 2016 (1963)
82) G.V. Dudek,
J. Am. Chem. Soc. 85, 694 (1963)

E ZUSAMMENFASSUNG

Modifizierte Steroide haben aus mehreren Gründen größeres Interesse gefunden: Erstens bietet schon allein ihre Synthese eine reizvolle Aufgabe, bei der häufig neue und auch anderweitig brauchbare Reaktionen zu entwickeln sind. Zweitens stellen sich bei Untersuchungen der Reaktionsmechanismen und der Stereochemie am Steroidgerüst grundsätzlich wichtige Probleme. Drittens erweisen sich die biologischen Eigenschaften der modifizierten Steroide als interessant. Die vorliegende Arbeit erschließt mögliche Wege zur Darstellung von in 2,3- oder 16,17-Stellung an das Steroidgerüst ankondensierter, heterocyclischer Verbindungen. Unter Variation von bekannten Synthesewegen gelang es, ausgehend von α-Hydroxy- oder α-Aminomethylensteroidketonen, eine Reihe neuer Steroidheterocyclen darzustellen.

Bei der Umsetzung von 2-Hydroxymethylentestosteron mit 4-Aminouracilen ergeben sich 6,7-[2,3-(17ß-Hydroxyandrosta-2,4-dieno)]pyrido[2,3-d]pyrimidine und mit 5-Aminopyrazolen 5,6-[2,3-(17ß-Acetoxyandrosta-2,4-dieno)]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine. Die Reaktion von 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron mit Aminocrotonsäurenitril liefert ein 5,6-[16,17-(3ß-Acetoxy-5α-androst-16-eno)]pyridinderivat. 5,6-[2,3-16,17-(5α-Androsta-2,16-dieno) bis-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, also Verbindungen mit zweifach ankondensierten, heterocyclischen Teilen erhält man bei der Umsetzung von 2,16-Bishydroxymethylen-5α-androsta-3,17-dion mit 5-Aminopyrazolen.

Die Struktur dieser dargestellten Verbindungen wird mit Hilfe der IR-, UV-, Massen-, ^{1}H-NMR- und ^{13}C-PFT-NMR-Spektren, sowie der Elementaranalysen charakterisiert.
Wichtige Schlüsse zur Verknüpfung der Steroide mit den Heterocyclen können nur mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie gezogen werden. Die unterschiedlichen ^{13}C-NMR-chemischen Verschiebungen von α-C-Atomen und γ-C-Atomen bei Pyridinverbindungen, als auch die verschieden großen Kopplungskonstanten J_{CH} dieser beiden Kohlenstoffe erweisen sich als entscheidendes Kriterium für die getroffenen Strukturen. Im Vergleich dieser Daten von als Modellverbindungen benutzten 5,6-Cycloalkeno-heterocyclen mit den Daten der synthetisierten Steroidderivate lassen sich die entsprechenden Verknüpfungen bestätigen.
Am Rande wird noch eine ^{13}C-NMR-chemische Untersuchung zur Struktur verschiedener 2-Hydroxymethylencycloalkanone unternommen.

Lebenslauf

Ich wurde am 8. Juni 1947 in Reutlingen als Sohn des Wilhelm Pech und seiner Ehefrau Luise, geb. Eyb, geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und des Friedrich-List-Gymnasiums in Reutlingen legte ich dort 1966 das Abitur ab. Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität Tübingen, das ich im Frühjahr 1972 mit dem Diplom abschloß. Im Anschluß daran begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Breitmaier mit der experimentellen Doktorarbeit, die ich im Februar 1974 beendet habe.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich den Herren Professoren und Dozenten

Bayer, Breitmaier, Bues, Häflinger, Hanack, Jung, Kemmler-Sack, Kortüm, Müller, Ölkrug, Opitz, Rieker, Rau, Rüdorff, Stumpp, Voelter.

Druck: Polyfoto - Dr. Vogt KG
7000 Stuttgart 1, Forststr. 58
Telefon (0711) 61 06 41 / 42

Druck: Polyfoto - Dr. Vogt KG
7000 Stuttgart 1, Forststr. 58
Telefon (0711) 61 06 41 / 42